Environnement Canada | Environment Canada
Santé Canada | Health Canada

Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)

LISTE DES SUBSTANCES D'INTÉRÊT PRIORITAIRE
RAPPORT D'ÉVALUATION

Oxyde d'éthylène

Canada

Données de catalogage avant publication (Canada)

Liste des substances d'intérêt prioritaire, rapport d'évaluation :
Oxyde d'éthylène

(Liste des substances d'intérêt prioritaire)
Publ. aussi en anglais sous le titre : *Priority substances list assessment report, ethylene oxide*.
Publ. en collaboration avec Santé Canada.
Comprend des références bibliographiques.
Publ. aussi sur l'Internet.
ISBN 0-662-84719-9
N° de cat. En40-215/51F

1. Oxyde d'éthylène – Toxicité – Tests – Canada.
2. Oxyde d'éthylène – Aspect de l'environnement – Canada.
3. Environnement – Surveillance – Canada.
I. Canada. Environnement Canada.
II. Canada. Santé Canada.
III. Coll.

TD196.E86P74 2000 363.738'4 C00-980244-4

De plus amples renseignements peuvent être obtenus du site Web d'Environnement Canada à www.ec.gc.ca ou de l'Informathèque au 1 800 668-6767.

© Ministère des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada 2001

102-06103/

Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)

LISTE DES SUBSTANCES D'INTÉRÊT PRIORITAIRE RAPPORT D'ÉVALUATION

Oxyde d'éthylène

Environnement Canada
Santé Canada

Septembre 2001

TABLE DES MATIÈRES

SYNOPSIS 1

1.0 INTRODUCTION 3

2.0 RÉSUMÉ DE L'INFORMATION ESSENTIELLE À L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999 7

2.1 **Identité et propriétés physico-chimiques** 7

2.2 **Caractérisation de la pénétration de l'oxyde d'éthylène dans l'environnement** 8

2.2.1 Production, usages, importation 8

2.2.2 Sources et rejets 8

2.2.2.1 Sources naturelles 8

2.2.2.2 Sources anthropiques 9

2.2.2.2.1 Sources diffuses 9

2.2.2.2.2 Sources ponctuelles 10

2.3 **Caractérisation de l'exposition** 12

2.3.1 Devenir dans l'environnement 12

2.3.1.1 Air 12

2.3.1.2 Eau 13

2.3.1.3 Sols et sédiments 13

2.3.1.4 Biote 13

2.3.1.5 Distribution dans l'environnement 13

2.3.2 Concentrations dans l'environnement 15

2.3.2.1 Air ambiant 15

2.3.2.2 Air intérieur 16

2.3.2.3 Eau potable 16

2.3.2.4 Eaux de surface 17

2.3.2.5 Sédiments et sols 17

2.3.2.6 Biote 17

2.3.2.7 Aliments 17

2.3.2.8 Produits de consommation 17

2.3.2.9 Instruments médicaux 17

2.4 **Caractérisation des effets** 17

2.4.1 Écotoxicologie 17

2.4.1.1 Organismes aquatiques 18

2.4.1.1.1 Toxicité des produits de dégradation 19

2.4.1.2 Organismes terrestres 19

2.4.2 Effets atmosphériques abiotiques 20

2.4.3 Animaux expérimentaux et in vitro 20

2.4.3.1 Toxicité aiguë 20
2.4.3.2 Toxicité à court terme et toxicité subchronique 21
2.4.3.3 Toxicité chronique et cancérogénicité 22
2.4.3.3.1 Toxicité chronique 22
2.4.3.3.2 Cancérogénicité 22
2.4.3.4 Génotoxicité 24
2.4.3.5 Toxicité pour la fonction de reproduction et le développement 25
2.4.3.5.1 Effets sur la reproduction 25
2.4.3.5.2 Toxicité pour le développement 26
2.4.3.6 Effets neurologiques 27
2.4.3.7 Toxicocinétique et mode d'action 27
2.4.4 Êtres humains 29
2.4.4.1 Effets non néoplasiques 29
2.4.4.1.1 Irritation et sensibilisation 29
2.4.4.1.2 Effets sur la fonction de reproduction 30
2.4.4.1.3 Effets neurologiques 31
2.4.4.1.4 Effets génétiques 32
2.4.4.1.5 Autres effets non néoplasiques 35
2.4.4.2 Cancer 35

3.0 ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999 43

3.1 LCPE 1999, 64*a*) : Environnement 43
3.1.1 Paramètres de l'évaluation 43
3.1.2 Caractérisation du risque environnemental 44
3.1.2.1 Organismes terrestres 44
3.1.2.2 Discussion sur l'incertitude 45

3.2 LCPE 1999, 64*b*) : Environnement essentiel pour la vie 46

3.3 LCPE 1999, 64*c*) : Santé humaine 46
3.3.1 Exposition estimative de la population 46
3.3.2 Caractérisation du danger 47
3.3.2.1 Cancérogénicité 47
3.3.2.2 Mutations héritables 50
3.3.2.3 Autres effets non néoplasiques 50
3.3.2.3.1 Effets chez les humains 50
3.3.2.3.2 Effets chez les animaux de laboratoire 51
3.3.3 Analyse dose/réponse 52
3.3.3.1 Cancérogénicité 52
3.3.3.2 Mutations héritables 56
3.3.3.3 Autres effets non néoplasiques 57
3.3.3.3.1 Effets chez les humains 57
3.3.3.3.2 Effets chez les animaux de laboratoire 58
3.3.4 Caractérisation du risque pour la santé humaine 59

3.3.5 Incertitudes et degré de confiance dans la caractérisation du risque pour la santé humaine 62

3.4 Conclusions 63

3.5 Considérations relatives au suivi (mesures à prendre) 64

4.0 BIBLIOGRAPHIE 65

ANNEXE A STRATÉGIES DE RECHERCHE UTILISÉES POUR RELEVER LES DONNÉES PERTINENTES 83

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 Propriétés physico-chimiques de l'oxyde d'éthylène 7

TABLEAU 2 Propriétés physico-chimiques de l'oxyde d'éthylène utilisées dans le modèle de fugacité 14

TABLEAU 3 Paramètres d'entrée du modèle SCREEN3 15

TABLEAU 4 Effets cytogénétiques chez les humains 33

TABLEAU 5 Sommaire de la mesure du risque de certains cancers (de l'estomac, du pancréas, du cerveau, hématopoïétiques) d'après les études épidémiologiques 37

TABLEAU 6 CT_{05} de l'oxyde d'éthylène 61

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 Formule développée de l'oxyde d'éthylène 7

FIGURE 2 CT_{05} de l'oxyde d'éthylène 54

LISTE DES ABRÉVIATIONS

σ	écart-type
7-HeGua	7-(2-hydroxyéthyl)-guanine
ARET	accélération de la réduction et de l'élimination des toxiques
CAS	*Chemical Abstracts Service*
CFC	chlorofluoroalcane, chlorofluorocarbure, chlorofluorocarbone
CI_{50}	concentration inhibitrice médiane
CL_{50}	concentration létale médiane
CT_{05}	concentration tumorigène correspondant à une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs par rapport à l'incidence de base
DBO	demande biologique d'oxygène
DL_{50}	dose létale médiane
DTO	demande théorique d'oxygène
FDA	*Food and Drug Administration*
GSTθ	glutathion-S-transférase thêta
h	heure
HEHis	hydroxyéthylhistidine
HEVal	N-(2-hydroxyéthyl)-valine
Hprt	hypoxanthine-phosphoribosyl-transférase
i.c.	intervalle de confiance
INRP	Inventaire national des rejets de polluants
IPE	indice du pouvoir d'exposition
j	jour
K_{co}	coefficient de partage entre le carbone organique et l'eau
K_{oe}	coefficient de partage entre l'octanol et l'eau
kt	kilotonne
l.c.	limite de confiance
l.i.c.	limite inférieure de confiance
LCPE	*Loi canadienne sur la protection de l'environnement*
LCPE 1999	*Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*
LSIP	Liste des substances d'intérêt prioritaire
NATES	Système national d'analyse des tendances de la lutte antipollution
nmol	normomole
PCOP	potentiel de création d'ozone photochimique
PDO	potentiel de destruction de l'ozone
PRP	potentiel de réchauffement de la planète
RIA	ratio d'incidence approché
RmSM	rapport métastandardisé de mortalité
RR	risque relatif
RSI	rapport standardisé d'incidence
RSM	rapport standardisé de mortalité
RSsM	rapport standardisé sommaire de mortalité
S_e	erreur type
SNC	système nerveux central
$T_{0.5}$	demi-vie
U.S. EPA	*United States Environmental Protection Agency* (Agence de protection de l'environnement des États-Unis)
VCT	valeur critique de la toxicité
VEE	valeur estimée de l'exposition
VESEO	valeur estimée sans effet observé

SYNOPSIS

L'oxyde d'éthylène (nº CAS 75-21-8) est un gaz incolore, très réactif à la température et à la pression ambiantes. Il possède une forte tension de vapeur et une grande solubilité dans l'eau.

En 1996, la production de ce composé au Canada a totalisé 625 kt, dont 95 % ont servi à la fabrication de l'éthylèneglycol. On estime que 4 % ont servi à la fabrication d'agents tensio-actifs. L'oxyde d'éthylène sert aussi à la stérilisation des appareils médicaux et à d'autres produits sensibles à la chaleur. Ses sources naturelles, par exemple les sols gorgés d'eau, devraient être négligeables. En 1996, les sources anthropiques, sauf la stérilisation, ont dégagé, estime-t-on, 22,8 t, exclusivement dans l'atmosphère alors que, en 1993, le tonnage était de 104. On estime que, en 1996, les dégagements atmosphériques des installations médicales pratiquant la stérilisation à l'oxyde d'éthylène et des installations commerciales de stérilisation ont été de 3 t.

D'après les données empiriques sur le devenir de la substance, l'oxyde d'éthylène rejeté dans l'atmosphère est peu susceptible de passer dans d'autres milieux en quantités notables. La demi-vie du composé dans l'atmosphère, d'après sa réaction avec les radicaux hydroxyles d'origine photochimique, varie de 38 à 382 j. En cas de rejet ou de déversement dans l'eau, l'oxyde d'éthylène serait susceptible de s'évaporer, de s'hydrolyser et de se dégrader par voie aérobie et, dans une mesure moindre, par voie anaérobie. Les expériences dans l'eau montrent que la demi-vie du composé est de 1 h par volatilisation, de 12 à 14 j par hydrolyse, de 20 j à 6 mois par biodégradation aérobie et de 4 mois à 2 ans par biodégradation anaérobie. Dans le sol, l'oxyde d'éthylène devrait se volatiliser rapidement. Sa demi-vie par hydrolyse dans le sol et les eaux souterraines devrait se situer entre 10,5 et 11,9 j.

On possède peu de données sur la toxicité du composé pour les organismes aquatiques et terrestres. La plus grande partie de l'oxyde d'éthylène est libérée dans l'atmosphère, et on s'attend à peu de transferts vers l'eau et vers le sol. Les éventuels effets négatifs sont donc maximaux à l'égard des organismes terrestres exposés à l'air contaminé. On ne possède pas d'études des effets du composé sur les mammifères sauvages et les oiseaux; on a donc posé que les effets chroniques observés chez les animaux de laboratoire étaient représentatifs des effets exercés sur les espèces sauvages. D'après ces études, le paramètre ultime le plus significatif et le plus susceptible d'entraîner des effets à l'échelle des populations fauniques serait l'apparition d'effets négatifs pour la reproduction chez les rats, après inhalation à 183 mg/m^3. Cette étude, choisie comme la plus critique pour l'évaluation, a servi de base au calcul de la VESEO. La comparaison de la concentration atmosphérique moyenne la plus pessimiste (956 µg/m^3), avec la VESEO (1 830 µg/m^3) montre qu'il est peu probable que des organismes terrestres seront exposés aux effets nocifs de l'oxyde d'éthylène dans l'environnement canadien.

L'oxyde d'éthylène ne devrait pas contribuer à la formation d'ozone troposphérique ni à la destruction de la couche d'ozone stratosphérique. Sa contribution à l'effet de serre est également considérée comme négligeable.

L'évaluation des effets du composé sur la santé humaine est fondée sur l'exposition à l'atmosphère. D'après les études effectuées chez des animaux, le cancer est considéré comme le paramètre ultime critique des effets de l'oxyde d'éthylène sur la santé humaine. Dans les études de l'exposition par inhalation, ce composé a provoqué une large gamme de tumeurs, avec une forte probabilité d'interaction directe avec le

matériel génétique. On considère donc que, quel que soit le degré d'exposition, des effets négatifs sont probables. Bien que l'on observe des signes d'une association entre l'exposition à l'oxyde d'éthylène et l'apparition de cancers hématologiques, dans les études épidémiologiques des populations professionnellement exposées, les données limitées empêchent de formuler des conclusions définitives.

D'après l'information disponible, on conclut que l'oxyde d'éthylène ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique ou de nature à constituer un danger pour l'environnement essentiel pour la vie. On considère qu'il pénètre dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature à constituer ou à pouvoir constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines. En conséquence, il est proposé de le considérer comme « toxique » au sens de l'article 64 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE 1999).

D'après la comparaison des données très peu nombreuses sur la surveillance et des concentrations tumorigènes principalement prédites, de l'oxyde d'éthylène dans l'air, il est recommandé d'examiner les options permettant de réduire l'exposition, particulièrement à proximité des sources ponctuelles. Il est également recommandé d'entreprendre des enquêtes supplémentaires sur l'ampleur de l'exposition des populations à proximité des sources ponctuelles, afin de contribuer aux interventions en matière de gestion des risques.

1.0 INTRODUCTION

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE 1999) exige des ministres fédéraux de l'Environnement et de la Santé qu'ils préparent et publient une liste des substances d'intérêt prioritaire, identifiant les substances chimiques, les groupes de substances chimiques, les effluents et les déchets, qui peuvent être nocifs pour l'environnement ou constituer un danger pour la santé humaine. La Loi exige également des deux ministres qu'ils évaluent ces substances et qu'ils déterminent si elles sont effectivement ou potentiellement « toxiques » au sens de l'article 64 de la Loi :

> [...] est toxique toute substance qui pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature à :
>
> *a)* avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique;
>
> *b)* mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie;
>
> *c)* constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Les substances dont l'évaluation révèle la toxicité au sens de l'article 64 peuvent être inscrites dans l'annexe I de la Loi, et on peut envisager, à leur égard, d'éventuelles mesures de gestion du risque, par exemple un règlement, des lignes directrices, des plans de prévention de la pollution ou des codes de pratiques, pour en régir le cycle de vie (de la recherche-développement à l'élimination finale en passant par la fabrication, l'utilisation, l'entreposage et le transport).

D'après l'analyse initiale de l'information facilement accessible, les motifs d'évaluation de l'oxyde d'éthylène fournis par la Commission consultative d'experts auprès des ministres sur la deuxième liste de substances d'intérêt prioritaire (Commission consultative, 1995) étaient les suivants :

> L'oxyde d'éthylène est utilisé en grandes quantités pour produire l'éthylèneglycol. Il est présent dans les émissions des combustibles fossiles et la fumée de cigarette. Il est rejeté sous forme gazeuse et liquide pendant sa production et dans la fabrication d'autres composés. Il est cancérogène chez les humains et mutagène chez les animaux. Il faut faire une évaluation pour caractériser l'ampleur de l'exposition à cette substance et les risques qu'elle présente pour la santé et l'environnement canadien.

On peut obtenir dans des documents connexes des descriptions des méthodes utilisées pour évaluer les effets des substances d'intérêt prioritaire sur l'environnement et la santé humaine. Un document intitulé « Évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire conformément à la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. Guide, version 1.0, mars 1997 » (Environnement Canada, 1997a) a été publié pour servir de guide à l'évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire au Canada. On peut acheter ce document en le commandant des :

> Publications sur la protection de l'environnement
> Direction générale de l'avancement des technologies environnementales
> Environnement Canada
> Ottawa (Ontario)
> K1A 0H3

On peut également l'obtenir par Internet à l'adresse www.ec.gc.ca/cceb1/ese/fre/esehome.htm sous le titre de « Guide technique ». Il est à noter que la démarche ici décrite a été modifée de façon à tenir compte des récents progrès réalisés en ce qui concerne les méthodes d'évaluation du risque et qui seront mentionnés dans les futures versions du guide de l'évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire.

La démarche suivie pour évaluer les effets sur la santé humaine est exposée dans la publication de la Direction de l'hygiène du milieu intitulée « *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* — L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt

prioritaire » (Santé Canada, 1994), qu'on peut obtenir auprès du :

Centre de l'hygiène du milieu
Pièce 104
Santé Canada
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

ou par les sites Web des publications de la Direction de l'hygiène du milieu (www.hc-sc.gc.ca/ehp/dhm/catalogue/dpc.htm). La méthode est également décrite dans un article publié dans le *Journal of Environmental Science and Health — Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews* (Meek *et al.*, 1994). À remarquer que la démarche décrite dans cet article a évolué et comporte maintenant des faits récents relativement aux méthodes d'évaluation du risque qui sont décrits sur la page Web de la Division des substances environnementales (www.hc-sc.gc.ca/ehp/dhm/dpc/contaminants_env/pesip/pesip.htm) et qui seront abordés dans des éditions futures du document sur la méthode d'évaluation des effets sur la santé humaine.

Les stratégies de recherche employées pour localiser les données utiles à l'évaluation des effets potentiels sur l'environnement (antérieures à mai 1998) et sur la santé humaine (antérieures à janvier 1999) sont présentées dans l'annexe A. Au besoin, des articles de synthèse ont été consultés. Cependant, toutes les études originales formant la base de la détermination du caractère toxique ou non de l'oxyde d'éthylène, au sens de la LCPE 1999, ont été soumises à l'évaluation critique du personnel d'Environnement Canada (pénétration dans l'environnement, exposition, effets environnementaux) et de Santé Canada (exposition des humains, effets sur la santé humaine).

Les sections du présent rapport d'évaluation et la documentation complémentaire (Environnement Canada, 1999) qui concernent l'évaluation environnementale de l'oxyde d'éthylène ont été préparées par M. Lewis, d'Environnement Canada. Une première ébauche de l'évaluation environnementale avait été préparée par D. Moore et S. Teed, du Groupe Cadmus Inc., au nom d'Environnement Canada. Les autres membres du Groupe consultatif sur l'environnement qui ont examiné les documents et participé aux discussions étaient :

M. Alaee, Environnement Canada
Y. Bovet, Environnement Canada
N. Bunce, Université de Guelph
L. Hamel, *Union Carbide Canada Inc.*
R. Kent, Environnement Canada
G. Parsons, *Huntsman Corp.*
J. Prinsen, Environnement Canada
R. Romano, Association canadienne des fabricants de produits chimiques
S. Smythe-Plewes, Association des hôpitaux de l'Ontario

Les sections du rapport d'évaluation et la documentation complémentaire qui concernent l'environnement (Environnement Canada, 1999) ont également été révisées à Environnement Canada par K. Lloyd et P. Doyle, et à l'externe par D. Maletski (BUA, Allemagne) et D. Markwordt (*U.S. EPA*).

Les sections du présent rapport et la documentation complémentaire qui concernent la santé ont été préparées par les personnes suivantes, de Santé Canada :

R. Beauchamp
M. Berci
W. Bruce
R.G. Liteplo
M.E. Meek
D. Moir
M. Walker

Les sections du rapport d'évaluation et la documentation complémentaire portant sur la génotoxicité ont été révisées par G. Douglas (de la Division des intoxications environnementales et professionnelles de Santé Canada). Afin de s'assurer principalement de l'absence de lacunes, les sections de la

documentation complémentaire concernant la santé humaine ont été révisées à l'externe par :

T. Fennel, Institut de toxicologie de l'industrie chimique
R. Gingell, *Shell Chemical Co.*
L. Recio, Institut de toxicologie de l'industrie chimique
W.M. Snellings, *Union Carbide*
M.J. Teta, *Union Carbide*
V. Walker, département de la Santé de l'État de New York

La justesse de l'information, l'absence de lacunes et la solidité des conclusions à l'égard de la caractérisation des dangers et de l'analyse de la relation dose/réponse ont fait l'objet d'un rapport écrit d'examen par le personnel du service de l'information de *BIBRA International* et d'un comité, constitué des personnes suivantes, convoquées par *Toxicology Excellence for Risk Assessment* (TERA), le 12 août 1999, à Ottawa :

M. Bogdanffy, *DuPont Haskel Laboratory*
J. Christopher, Agence de protection de l'environnement de la Californie
M. Dourson, *TERA*
S. Felter, *Procter & Gamble*
J. Mandel, *Exponent*
R. Rudel, *Silent Spring Institute*
V. Walker, département de la Santé de l'État de New York

J. Preston (de l'*U.S. EPA*) a fourni des observations écrites sur l'ébauche de la documentation complémentaire, la caractérisation du danger et l'analyse de la relation dose/réponse.

Les sections du rapport d'évaluation ayant trait à la santé ont été examinées et approuvées par l'assemblée de la Gestion des risques de la Direction générale de la protection de la santé (Santé Canada).

L'ensemble du rapport d'évaluation a été révisé et approuvé par le Comité de gestion de la LCPE d'Environnement Canada et de Santé Canada.

Une ébauche du rapport d'évaluation a été mis à la disposition du public pour une période d'examen de 60 jours (du 22 janvier au 22 mars, 2000) [Environnement Canada et Santé Canada, 2000]. Après l'étude des commentaires reçus, on a révisé le rapport d'évaluation en conséquence. Un résumé des commentaires et de leurs réponses est disponible sur Internet à l'adresse :

www.ec.gc.ca/cceb1/fre/final/index_f.html

Le texte du rapport a été construit de façon à aborder en premier lieu les effets sur l'environnement [qui sont utiles à la détermination du caractère « toxique » de la substance au sens des alinéas 64*a*) et *b*)], puis les effets sur la santé humaine [utiles à la détermination du caractère « toxique » au sens de l'alinéa 64*c*)].

On peut obtenir un exemplaire du présent rapport d'évaluation, sur demande, à :

L'Informathèque
Environnement Canada
Rez-de-chaussée, Place Vincent-Massey
351, boul. St-Joseph
Hull (Québec)
K1A 0H3

ou sur Internet à l'adresse suivante :

www.ec.gc.ca/cceb1/fre/final/index_f.html

On peut obtenir la documentation complémentaire inédite qui renferme des renseignements supplémentaires en s'adressant à la :

Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux
Environnement Canada
14e étage, Place Vincent-Massey
351, boul. St-Joseph
Hull (Québec)
K1A 0H3

ou au

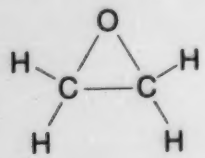
Centre d'hygiène du milieu
Pièce 104
Santé Canada
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

2.0 RÉSUMÉ DE L'INFORMATION ESSENTIELLE À L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999

2.1 Identité et propriétés physico-chimiques

L'oxyde d'éthylène, aussi connu sous le nom d'époxyéthane, d'oxyranne ou d'époxyde α, possède le numéro CAS 75-21-8. La figure 1 en montre la formule développée.

FIGURE 1 Formule développée de l'oxyde d'éthylène



La formule brute du composé est H_2COCH_2 et sa masse moléculaire est de 44,05. À la température ambiante (25 °C) et à la pression atmosphérique normale, c'est un gaz incolore, très réactif et inflammable, possédant une odeur éthérée caractéristique. Il possède une forte tension de vapeur (~ 146 kPa) et une forte solubilité dans l'eau (miscibilité complète). Il est très réactif en phases liquide et vapeur (OMS, 1985). Le tableau 1 en résume les propriétés physico-chimiques.

Le facteur de conversion qui servira tout au long du présent rapport à l'égard de l'oxyde d'éthylène atmosphérique est 1 ppm = 1,83 mg/m³.

TABLEAU 1 Propriétés physico-chimiques de l'oxyde d'éthylène

Paramètre	Valeur	Référence
Point de fusion (°C)	–111,6	OMS (1985)
Point d'ébullition (°C)	10,7	OMS (1985)
Masse volumique (g/mL à 20 °C)	0,8795	OMS (1985)
Tension de vapeur (kPa)	66 à 0 °C	Verschueren (1983)
	100 à 10 °C	Kemi (1995)
	146 à 20 °C	
	208 à 30 °C	
Constante de la loi d'Henry ($Pa \cdot m^3 \cdot mol^{-1}$)	14	BUA (1995)
	12,16	Conway et al. (1983)
	19,86	DMER et AEL (1996)
Coefficient de partage entre le carbone organique et l'eau (log K_{oc})	1,204	Kemi (1995)
Coefficient de partage entre l'octanol et l'eau (log K_{ow})	–0,22	OMS (1985)
	–0,30	
Solubilité dans l'eau (g/L)	infinie	OMS (1985)
Coefficients de conversion	1 ppm dans l'air = 1,83 mg/m³	Kemi (1995)
	1 mg/m³ = 0,55 ppm	

2.2 Caractérisation de la pénétration de l'oxyde d'éthylène dans l'environnement

2.2.1 *Production, usages, importation*

Les fabricants canadiens d'oxyde d'éthylène sont notamment *Dow Chemical Canada Ltd.*, *Union Carbide Canada Inc.* et *Alberta & Orient Glycol*. On estime à 625 kt en 1996 la production canadienne, qui devrait atteindre 682 kt en 1999 (CPI, 1997). *Dow Chemical Canada Ltd.*, en Alberta, a augmenté sa capacité de production de 60 kt, estime-t-on, entre 1981 et 1992 et devrait l'augmenter de 50 kt entre 1996 et 1999 (CPI, 1997). *Alberta & Orient Glycol* a démarré en septembre 1994 et possède une capacité de 215 kt/an. Les tonnages importés en 1992, 1994 et 1996 ont été respectivement de 4,39, 10,97 et 8,00 kt (CPI, 1997). Les exportations ont totalisé 36 et 18 kt en 1992 et en 1996 respectivement (CPI, 1997).

Shell Chemicals Canada prévoit construire une usine d'oxyde d'éthylène et d'éthylèneglycol d'envergure mondiale à *Scotford* (Alberta) pour satisfaire à la demande mondiale croissante de glycol. Toute la production d'oxyde d'éthylène servira à la synthèse de l'éthylèneglycol, la capacité prévue étant de 400 kt/an. *Scotford* approvisionnera ses clients d'Amérique du Nord et de l'Extrême-Orient à compter de l'an 2000 (CPI, 1997).

Presque tout l'oxyde d'éthylène produit sert d'intermédiaire dans la fabrication de divers produits chimiques (ATSDR, 1990). En 1993, 89 % de toute la production canadienne a servi à la fabrication d'éthylèneglycol (SRI, 1993); en 1996, le taux a été de 95 % (CPI, 1997). On prévoit que le tonnage servant à la fabrication d'éthylèneglycol ira en augmentant. On estime à 4 % (26 000 t) la fraction servant à la fabrication d'agents tensio-actifs (CPI, 1997). L'oxyde d'éthylène, seul ou en combinaison avec d'autres gaz inertes tels que le dioxyde de carbone et l'azote, sert à la stérilisation des instruments utilisés dans les secteurs des soins de santé, des publications et des produits du bois. On l'utilise dans d'autres industries où l'on stérilise les marchandises sensibles à la chaleur (How-Grant, 1991; BUA, 1995). Au Canada, on s'en sert aussi dans la fabrication du chlorure de choline, des éthers glycoliques et des polyglycols (CPI, 1997). Parmi les autres utilisations mineures à l'échelle mondiale, mentionnons son emploi dans la fabrication des propulseurs de fusées et des désémulsionneurs du pétrole (Lewis, 1993).

Pour la stérilisation, on peut utiliser d'autres substances que l'oxyde d'éthylène : le peroxyde d'hydrogène, le plasma gazeux, l'acide peracétique, l'ozone, le dioxyde de chlore, la vapeur à basse température et le formaldéhyde. Certains des principaux avantages de l'oxyde d'éthylène sont qu'il pénètre très efficacement la plupart des emballages de papier et de tissu, qu'il n'attaque pas les matériaux ou les conditionnements et qu'il exige des températures et des pressions relativement basses (BUA, 1995).

L'oxyde d'éthylène est l'ingrédient actif d'un antiparasitaire homologué au Canada pour combattre les insectes dans les produits entreposés ainsi que les bactéries dans les épices et les assaisonnements naturels. La quantité utilisée comme fumigant au Canada est inconnue (Ballantine, 1997). On le trouve aussi comme formulant ou constituant de formulants de 25 autres produits antiparasitaires, en quantités allant de traces à 0,423 %. Les formulants englobent des fongicides, des insecticides, des herbicides et un adjuvant (Ballantine, 1997). L'emploi de l'oxyde d'éthylène comme ingrédient actif des pesticides agricoles ne sera pas examiné plus avant dans la présente évaluation, puisqu'il est réglementé sous le régime de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2.2.2 *Sources et rejets*

2.2.2.1 Sources naturelles

On sait que quelques sources naturelles produisent de l'oxyde d'éthylène. Chez certains végétaux, l'éthylène (régulateur naturel de la croissance végétale) est dégradé en oxyde d'éthylène (Abeles

et Dunn, 1985). C'est aussi le produit du catabolisme de l'éthylène chez certains micro-organismes (De Bont et Albers, 1976). Les sols gorgés d'eau peuvent aussi en libérer (Smith et Jackson, 1974; Jackson *et al.*, 1978), de même que le fumier et les boues résiduaires (Wong *et al.*, 1983). Les estimations quantitatives de la production de ces sources naturelles ne sont pas disponibles, mais on s'attend à ce que les émissions soient négligeables.

2.2.2.2 Sources anthropiques

2.2.2.2.1 Sources diffuses

Plusieurs sources diffuses libèrent de l'oxyde d'éthylène. Les précautions prises lors de la manutention et du transport du produit chimique, en raison de sa nature explosive, semblent avoir réduit l'incidence des déversements. D'après la base de données du Système NATES, on n'a signalé qu'un seul déversement dû à une erreur humaine, de 0,127 kg d'oxyde d'éthylène sur le sol d'un établissement public de Halifax, en Nouvelle-Écosse (NATES, 1994). La base de données CANUTEC (Centre canadien d'urgence transport) [Transports Canada, 1996] signale plusieurs rejets accidentels d'oxyde d'éthylène après des accidents de camions et des déraillements. On n'a pas signalé les concentrations dans l'environnement imputables à ces déversements.

Les autres sources diffuses reconnues d'oxyde d'éthylène comprennent notamment l'emploi des combustibles fossiles (U.S. EPA, 1984) et le tabagisme (Howard, 1989). Aucune de ces sources ne devrait être importante (U.S. EPA, 1984). L'oxyde d'éthylène sert de réactif dans la fabrication d'agents tensio-actifs à base de polyoxyéthylène, en fortes concentrations molaires (5 à 20 mol/L) [Gaskin et Holloway, 1992]. Ces agents tensio-actifs accroissent l'efficacité de l'application des herbicides sur les végétaux; cependant, l'oxyde d'éthylène qui se trouve sous cette forme est lié à l'intérieur de la molécule de l'agent tensio-actif, et on s'attend à ce que tout rejet soit minime. De même, il peut se trouver de l'oxyde d'éthylène dans les préparations d'éthoxylate de nonylphénol à des concentrations inférieures à 10 mg/L (Talmage, 1994), et, selon les fabricants allemands, le composé peut subsister en tant que contaminant au taux de 0,001 % (10 mg/kg) dans les détergents liquides obtenus de la fabrication d'agents tensio-actifs non ioniques (BUA, 1995). L'examen des fiches santé-sécurité de plus de 15 agents tensio-actifs a révélé des traces du composé dans le produit final (c'est-à-dire moins de 1 ppm). On a signalé que divers autres produits, notamment les peintures et les revêtements, renfermaient de l'oxyde d'éthylène à des concentrations allant de traces à moins de 0,5 %. Les rejets diffus de ces quantités devraient aboutir à des concentrations négligeables dans l'environnement.

L'oxyde d'éthylène sert à combattre les infestations d'insectes (par fumigation) et de microbes (par stérilisation). Les estimations des concentrations exigées à ces fins vont de 250 à 1 500 mg/L (Agriculture et Agroalimentaire Canada, 1996; Conviser, 1999; Santé Canada, 1999a). Les résidus de la fumigation ou de la stérilisation des aliments comprennent la substance n'ayant pas réagi et divers produits de dégradation. Après fumigation, tout l'oxyde d'éthylène résiduel disparaît rapidement des denrées alimentaires, généralement jusqu'à des valeurs négligeables, en quelques heures (CIRC, 1976). Cependant, les produits de la dégradation de l'oxyde d'éthylène (p. ex., l'éthylènechlorhydrine) sont généralement moins volatils et plus persistants dans les denrées alimentaires. La présence et les concentrations de ces résidus dépendent de la concentration initiale d'oxyde d'éthylène, de la température, de l'aération, des conditions d'entreposage après le traitement, du type de produit, de sa teneur en humidité et en lipides et d'autres facteurs (OMS, 1985). Au Canada, on autorise l'emploi de l'oxyde d'éthylène (*Loi sur les aliments et drogues*, 1996) comme additif alimentaire (fumigant) uniquement sur les épices entières ou moulues sauf les mélanges renfermant du sel, à des concentrations correspondant aux « bonnes pratiques de fabrication » (c'est-à-dire la quantité minimale exigée pour obtenir l'effet voulu). À l'égard des

épices, on a établi une tolérance légale de 1 500 mg/kg (Santé Canada, 1999a) pour ce qui concerne la teneur en éthylènechlorhydrine, formée par la réaction de l'oxyde d'éthylène avec les chlorures minéraux présents dans les aliments. On envisage d'établir pour les résidus d'oxyde d'éthylène utilisé comme additif alimentaire dans les épices une limite de tolérance, qui serait de 50 mg/kg (Le Maguer, 1999).

2.2.2.2.2 Sources ponctuelles

L'oxyde d'éthylène peut être libéré sous forme gazeuse ou liquide au cours de la fabrication et de l'emploi du composé, de même qu'au cours de la fabrication de l'éthylèneglycol, des éthoxylates, des éthers et des éthanolamines (Howard, 1989). Ses rejets dans l'environnement canadien, signalés à l'INRP, ont totalisé 103,9 t en 1993, 51,1 t en 1994, 26,2 t en 1995 et 22,8 t en 1996 (INRP, 1993, 1994, 1995, 1996). Entre 1994 et 1995, la réduction globale a été de 49 %, la baisse des rejets étant attribuable à *Huntsman Corp.* (baisse de 88 %), à *Dow Chemical Canada Inc.* (baisse de 66 %) et à *Union Carbide Canada Inc.* (baisse de 41 %). On a répertorié 12 établissements, en 1994, (11 en 1995; 10 en 1996) dont les rejets étaient exclusivement atmosphériques. La contribution respective de l'Alberta et de l'Ontario aux rejets totaux, en 1995, a été de 41 et de 35 % (INRP, 1995). Les secteurs industriels ayant déclaré des rejets d'oxyde d'éthylène sont notamment les plastiques et les composés de synthèse, la chimie minérale (6,1 t/an), la chimie organique (8,7 t/an), la savonnerie et les produits de nettoyage (8,0 t/an), la contribution de ce dernier secteur devant diminuer de 5,3 t en 1997 (INRP, 1996). Une enquête d'Environnement Canada auprès de l'industrie canadienne sur l'emploi et les rejets d'oxyde d'éthylène, effectuée sous le régime de l'article 16 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1988)* (LCPE 1988), a révélé que trois établissements supplémentaires avaient libéré 3,5 t en tout en 1996. Deux sont des fournisseurs de services aux établissements médicaux et utilisent l'oxyde d'éthylène pour la stérilisation, y compris la stérilisation industrielle, et ils sont à l'origine de 86 % (3,0 t) des rejets de ce secteur (Environnement Canada, 1997b).

Dans le cadre du programme ARET, on a signalé des émissions de 19 t en 1997 par les compagnies participantes, soit 82 % de moins qu'en 1993. Huit des 10 établissements faisant rapport à l'INRP en 1996, participent aussi au programme ARET (ARET, 1999).

Dans une usine d'oxydation de l'éthylène dont la production se chiffrait à 210 000 t/an et qui n'employait aucune mesure antipollution, les émissions estimatives d'oxyde d'éthylène attribuables à des processus précis de fabrication étaient de 389 t/an. Après l'application des mesures convenables, elles n'étaient plus que de 21,5 t/an (Shen et Minns, 1997). De même, les émissions estimatives d'une usine d'éthylèneglycol étaient de 7,2 t/an avant la réduction des émissions, et de 0,36 t/an après (Shen et Minns, 1997). Ces estimations étaient légèrement supérieures aux rejets signalés par *Dow Chemical Canada Inc.* et *Union Carbide Canada Inc.*, les deux premiers fabricants d'oxyde d'éthylène au Canada, qui ont respectivement signalé des rejets de 6,1 et de 4,6 t en 1996 (INRP, 1996).

L'examen des émissions fugaces des usines d'oxyde d'éthylène des États-Unis, en 1998, porte à croire à la possibilité d'émissions importantes, du fait d'une conception déficiente et d'un entretien ou d'une surveillance inadéquats (Berglund *et al.*, 1990). Les données proviennent de la plupart des fabricants d'oxyde d'éthylène des États-Unis, dans le cadre d'un accord de coopération entre l'*Ethylene Oxide Industry Council*, association commerciale faisant partie de la *Chemical Manufacturers Association*, et l'*U.S. EPA*. Cette étude a montré que, globalement, 86,9 % des pièces et dispositifs (c'est-à-dire les robinets de gaz et de liquides, les soupapes de sûreté, les pompes, les brides ou collets, les conduites ouvertes, les compresseurs) ne fuyaient pas (< 10 mg/m^3), 10,3 % fuyaient peu (100 à 1 000 mg/m^3), 0,6 % fuyaient beaucoup (> 1 000 mg/m^3) et 0,6 % fuyaient

franchement (> 10 000 mg/m³). Les fuites de plus de 90 % des soupapes de sûreté n'étaient pas mesurables. Cependant, les pompes et les brides qui fuyaient contribuaient 30 et 40 % respectivement, à toutes les émissions estimatives d'oxyde d'éthylène (Berglund *et al.*, 1990).

Même si la stérilisation ne contribue pas beaucoup à la consommation d'oxyde d'éthylène, elle peut être une source très importante de rejets (OMS, 1985). En avril 1994, l'Association canadienne des soins de santé a effectué une enquête auprès des hôpitaux employant l'oxyde d'éthylène comme agent stérilisant (ACS et Environnement Canada, 1994). Sur les 204 hôpitaux contactés l'ensemble des provinces et des territoires, 89 (44 %) ont répondu. Soixante-dix (79 %) des répondants utilisaient l'oxyde d'éthylène dans une proportion de 12 %, les 19 autres (21 %) l'utilisaient à 100 %. Au Canada, on ne peut estimer que de façon très grossière les quantités utilisées d'oxyde d'éthylène comme stérilisant. D'après l'estimation du tonnage de CFC utilisés dans les installations de stérilisation en 1994 (231 t) [Madé, 1996] et dans l'hypothèse selon laquelle 79 % des hôpitaux canadiens utilisent le rapport ordinaire d'oxyde d'éthylène au gaz vecteur de 12/88 au cours des opérations de stérilisation (Meiners et Nicholson, 1988; ACS et Environnement Canada, 1994), on estime que la stérilisation dans ces établissements a consommé 31,5 t d'oxyde d'éthylène en 1994. En posant que le reste des hôpitaux (21 %) utilise de l'oxyde d'éthylène à 100 % et que la quantité employée pour chaque stérilisation correspond au rapport 12/88, on utilise 8,4 t de plus, soit, en tout, 39,9 t/an. Par le passé, beaucoup d'hôpitaux ne possédaient pas l'équipement voulu pour réduire les émissions; cependant, de nombreux établissements disposent maintenant de méthodes améliorées (Havlicek *et al.*, 1992; ACS et Environnement Canada, 1994). En outre, vu les répercussions négatives des CFC pour l'environnement, beaucoup d'hôpitaux ont commencé à utiliser de l'équipement de rechange, qui n'emploie pas d'oxyde d'éthylène (Smyth-Plewes, 1998). Les tonnages actuellement employés et rejetés peuvent être considérablement moindres que les estimations de 1994.

Les méthodes permettant de limiter les rejets dans l'environnement de l'équipement de stérilisation ont un taux d'efficacité qui varie de presque 100 % (ACS et Environnement Canada, 1994) à zéro (Markwordt, 1985). Aux États-Unis, plus de la moitié des dispositifs médicaux fabriqués sont stérilisés à l'oxyde d'éthylène, et tous les hôpitaux où l'on pratique des chirurgies possèdent au moins un stérilisateur à l'oxyde d'éthylène (How-Grant, 1991).

Selon un examen des principales sources de rejet d'oxyde d'éthylène aux États-Unis, les établissements de stérilisation et de fumigation, la fabrication et l'autoconsommation, les installations médicales et l'éthoxylation contribuent respectivement à 57, 31, 8 et 4 % des émissions totales (Markwordt, 1985). Dans une étude américaine antérieure, on a estimé que moins de 0,1 % de la production d'oxyde d'éthylène servait à la stérilisation ou à la fumigation. Pourtant, ces opérations sont à l'origine de la plus grande partie des rejets du composé dans l'atmosphère (Markwordt, 1985). De même, Berkopec et Vidic (1996) ont constaté que, en Slovénie, les émissions atmosphériques dues à la stérilisation étaient supérieures aux émissions attribuables aux autres processus tels que la synthèse des glycols et d'autres dérivés dans l'industrie chimique, bien que la stérilisation ne compte que pour 2 % de toutes les formes d'utilisation de l'oxyde d'éthylène. En Belgique, on estime que la stérilisation dans le secteur des soins de santé et des produits médicaux consomme 0,07 % de tout l'oxyde d'éthylène utilisé (Wolfs *et al.*, 1983).

Le type d'équipement et le mode de fonctionnement des installations de stérilisation peuvent influer sur la quantité d'oxyde d'éthylène rejeté. Essentiellement, toutes les installations limitant les émissions par l'évent des stérilisateurs (taux d'épuration habituellement supérieur à 99 %) sont dotées de pompes à vide à recirculation de l'eau, qui n'entraînent aucune perte d'oxyde d'éthylène par l'évacuation de l'eau (Meiners et Nicholson, 1988; U.S. EPA, 1992, 1994). Le Conseil des normes du Canada recommande l'installation d'un séparateur de liquides et de gaz de sorte que l'effluent liquide

soit évacué par le siphon sanitaire de sol et l'effluent gazeux rejeté par la ventilation locale (CSA, 1991). Dans les installations utilisant des pompes à vide étanches sans recirculation, l'oxyde d'éthylène dissous dans l'eau peut être évacué vers un siphon de sol et il est susceptible de se volatiliser dans l'atmosphère dans un siphon de sol extérieur près de l'installation ou dans l'usine de traitement des eaux usées (U.S. EPA, 1992; WCB, 1994). Des expériences effectuées aux États-Unis sur les rejets des systèmes d'oxydation catalytique des stérilisateurs d'hôpitaux ont révélé l'absorption d'entre 22 et 78 % de l'oxyde d'éthylène dans les eaux usées (Leclair *et al.*, 1988; Meiners et Nicholson, 1988). L'examen de l'eau évacuée par les pompes à vide a révélé la perte rapide et complète de l'oxyde d'éthylène en moins de 7 minutes à partir d'une concentration initiale de 15 000 mg/L (Meiners et Nicholson, 1988).

Bref, les données que l'on possède sur les sources ponctuelles de rejet d'oxyde d'éthylène montrent que, essentiellement, tous les rejets se font vers l'atmosphère et que, au Canada, la réduction des émissions a été notable, comme en font foi les tendances des rejets signalés dans l'INRP, l'évolution du programme ARET et l'information disponible sur les rejets des installations de stérilisation. On ne sait pas dans quelle mesure la nouvelle usine de Shell Chemicals à Scotford influera sur les tendances des rejets; cependant, l'augmentation prévue des tonnages de production pourrait ralentir cette baisse.

2.3 Caractérisation de l'exposition

2.3.1 Devenir dans l'environnement

D'après les données empiriques sur le devenir de la substance, le rejet d'oxyde d'éthylène dans l'atmosphère est peu susceptible d'entraîner sa présence dans d'autres milieux en quantités notables. La demi-vie de réaction dans l'atmosphère peut être significative ($t_{0,5}$ entre 38 et 382 j); cependant, il semble que les quantités entraînées par les précipitations peuvent être importantes lorsque l'hydrolyse est susceptible de survenir ultérieurement ($t_{0,5}$ entre 9 et 14 j). On peut s'attendre à ce que la volatilisation à partir de l'eau soit rapide ($t_{0,5} \times 1$ h). Vu la faible valeur de log K_{oe} (–0,30), le potentiel de bioaccumulation de l'oxyde d'éthylène devrait être très faible. On ne s'attend pas à ce que le composé s'accumule dans les tissus, les sédiments ou le sol en raison de sa forte solubilité dans l'eau et de sa forte tension de vapeur.

2.3.1.1 Air

La demi-vie de l'oxyde d'éthylène dans l'atmosphère après réaction en phase vapeur avec des radicaux hydroxyles d'origine photochimique (dont on a posé la concentration atmosphérique égale à 1×10^6 radicaux/cm^3) a été estimée à 120 j (Atkinson, 1986), 99 j (Lorenz et Zellner, 1984), 151 j (Zetzsch, 1985) et entre 38 et 382 j (Howard *et al.*, 1991).

Si l'on considère que la concentration des radicaux hydroxyles évolue en fonction de la durée et de l'intensité de l'éclairement, la demi-vie peut varier selon la latitude au Canada. Par des calculs semblables, en posant que la concentration estimative des radicaux hydroxyles à Montréal, autour de l'équinoxe de mars, est de $8,6 \times 10^5$ radicaux/cm^3 (Bunce, 1997) et que la constante expérimentale de vitesse de réaction est de $0,053 \times 10^{-12}$ cm^3·molécule^{-1}·seconde^{-1} (Zetzsch, 1985), on estime la demi-vie dans cette localité à 176 j.

La durée de vie théorique de l'oxyde d'éthylène dans l'atmosphère (environ $1,43 \times t_{0,5}$) a été estimée à ~ 200 j (Bunce, 1996) et à 330 j (Winer *et al.*, 1987) d'après la réaction du composé avec $8,0 \times 10^5$ et $1,0 \times 10^6$ radicaux hydroxyles/cm^3, respectivement. Elle devrait suffire pour qu'un petit pourcentage des tonnages émis atteigne la stratosphère (Bunce, 1996).

L'oxyde d'éthylène est très soluble dans l'eau (complètement miscible), ce qui porterait à croire que les précipitations peuvent en entraîner

une partie; cependant, sa forte tension de vapeur (~ 146 kPa) et sa volatilisation rapide peuvent limiter l'efficacité du phénomène. L'étude de l'effet des précipitations atmosphériques en laboratoire (Winer *et al.*, 1987), a montré que l'entraînement par les précipitations abaissait peu les concentrations atmosphériques.

2.3.1.2 Eau

L'oxyde d'éthylène devrait participer à de nombreux processus de transformation dans l'eau, notamment à l'évaporation, à l'hydrolyse ainsi qu'à la biodégradation aérobie et anaérobie. L'évaporation à partir de l'eau semble un processus notable de sa disparition. La demi-vie expérimentale du phénomène est de 1 h, en l'absence de vent, et de 0,8 h, sous un vent de 5 m/s (Conway *et al.*, 1983). Le composé se dégrade dans l'eau sous l'effet de l'hydrolyse et d'autres réactions nucléophiles (U.S. EPA, 1985). Dans l'eau douce, son hydrolyse conduit à la formation d'éthylèneglycol; dans l'eau salée, à la formation d'éthylèneglycol et d'éthylènechlorhydrine. Sa demi-vie est estimée, expérimentalement, à 12–14 j, du fait de l'hydrolyse aux pH 5–7 dans l'eau douce, et à 9–11 j dans l'eau salée (Conway *et al.*, 1983). Sa demi-vie, du fait de la biodégradation aérobie en milieu aqueux, était d'environ 20 j, d'après un essai de détermination de la DBO à faible concentration d'inoculation. Dans un système de traitement biologique des déchets, la dégradation devrait être beaucoup plus rapide (Conway *et al.*, 1983). D'après les essais de mesure de la DBO de Bridié *et al.* (1979a) et de Conway *et al.* (1983), Howard *et al.* (1991) ont estimé la demi-vie en milieu aqueux, par biodégradation par des organismes non acclimatés, à 1 à 6 mois. La demi-vie en milieu aqueux, en conditions anaérobies, d'après la demi-vie estimative due à la biodégradation en milieu aérobie, est de 4 à 24 mois (Howard *et al.*, 1991). La DBO après 5 j équivalait à 3 % de la DTO de 1,82 g/g (Bridié *et al.*, 1979a).

2.3.1.3 Sols et sédiments

Miscible dans l'eau et s'adsorbant faiblement sur les particules de sol, l'oxyde d'éthylène est susceptible d'être entraîné dans les eaux souterraines par lixiviation (HSDB, 1999). En raison de sa forte tension de vapeur (146 kPa), un déversement sur le sol entraîne la volatilisation de la plus grande partie vers l'atmosphère, et seule une petite fraction s'infiltre dans le sol. L'évaporation se poursuit aussi dans le sol, mais à vitesse réduite (Environnement Canada, 1985). La dilution dans l'eau ralentit la descente de l'oxyde d'éthylène, tout en réduisant la tension de vapeur et la vitesse d'évaporation. Arrivé dans la nappe phréatique, l'oxyde d'éthylène se déplace dans le sens de l'écoulement de l'eau souterraine. La demi-vie du composé, du fait de l'hydrolyse dans les eaux souterraines et le sol, est estimée entre 10,5 et 11,9 j, d'après les constantes de vitesse de réaction mesurées aux pH 5, 7 et 9 (Mabey et Mill, 1978; Howard *et al.*, 1991). En général, la volatilisation est le principal mécanisme de disparition du composé, mais l'oxyde d'éthylène devrait s'hydrolyser et, dans la plupart des sols, sa biodégradation devrait être rapide.

On ne sait rien du devenir de l'oxyde d'éthylène dans les sédiments. En raison de ses propriétés physico-chimiques, le composé ne devrait pas participer à des phénomènes de sorption sur les particules de sédiment ou de sol.

2.3.1.4 Biote

On ne signale pas de concentrations d'oxyde d'éthylène chez les organismes vivants du milieu naturel. Le composé possède une forte tension de vapeur (146 kPa) et une grande solubilité dans l'eau (infinie) [tableau 1]. En raison de la faible valeur du log K_{ow} (-0,30), sa bioaccumulation devrait être très faible (Verschueren, 1983; Howard, 1989).

2.3.1.5 Distribution dans l'environnement

On a appliqué un modèle de fugacité pour caractériser les principales réactions de l'oxyde

TABLEAU 2 Propriétés physico-chimiques de l'oxyde d'éthylène utilisées dans le modèle de fugacité (DMER et AEL, 1996)

Propriété	Gamme des valeurs	Valeur choisie
Poids moléculaire (g/mol)		44,05
Tension de vapeur (kPa à 25 °C)	107,41–192.85 (entre 12 et 25 °C)	173,27
Solubilité dans l'eau (mg/L)	3,83 × 108 jusqu'à la miscibilité complète	miscible
Log K_{oe}	–0,26 à –0,792	–0,3
Constante de la loi d'Henry ($Pa \cdot m^3 \cdot mol^{-1}$)	12,16–19,86	19,86
Demi-vie dans l'air (h)	917–9 168	1 700
Demi-vie dans l'eau (h)	288–336	550
Demi-vie dans le sol (h)	240–480	550
Demi-vie dans les sédiments (h)	—	1 700

Nota : Pour assurer le caractère prudent des estimations, on a parfois utilisé pour la modélisation des demi-vies plus longues que les valeurs effectivement estimées.

d'éthylène, son passage d'un milieu à l'autre et son advection (sortie d'un système) ainsi que sa répartition globale dans l'environnement. À l'aide des méthodes mises au point par Mackay (1991) ainsi que par Mackay et Paterson (1991), on a appliqué un modèle en déséquilibre permanent (modèle de fugacité de niveau III). On a choisi toutes les valeurs d'entrée des propriétés physico-chimiques à partir d'une compilation de valeurs trouvées dans les publications scientifiques et fondées sur des critères d'intégrité (v. DMER et AEL, 1996, pour plus de précisions). Les principaux paramètres sont exposés au tableau 2.

D'après le modèle de fugacité de niveau III ChemCAN, qui décrit une région fortement peuplée du sud de l'Ontario occupant une plaine à forêt mixte, on estime que l'oxyde d'éthylène possédera une persistance globale de 3 j dans cette région, par suite d'une persistance réactive estimée à 70 j. Cette courte persistance globale amène à croire que les fortes concentrations seront probablement centrées dans les parages immédiats des rejets. D'après le tonnage rejeté et répertorié dans l'INRP de 1993, soit 53,2 t dans l'atmosphère du sud de l'Ontario (INRP, 1993), on estime les concentrations constantes moyennes dans le sud de l'Ontario à 1,02 ng/m^3 dans l'air (344 kg), à 0,067 ng/L dans l'eau (99,0 kg), à $6,03 \times 10^{-5}$ ng/g dans le sol (0,858 kg) et à $3,27 \times 10^{-5}$ ng/g dans les sédiments (0,034 kg). On ne s'attend pas à la bioaccumulation du composé (DMER et AEL, 1996).

Les concentrations d'oxyde d'éthylène prévues ci-dessus se fondent sur l'hypothèse selon laquelle l'air arrivant dans le sud de l'Ontario depuis les régions contiguës ne renferme pas d'oxyde d'éthylène. Les estimations de la concentration d'oxyde d'éthylène dans l'air de 48 États contigus des États-Unis, calculées à partir des modèles de dispersion atmosphérique et de l'inventaire des émissions aux États-Unis, proviennent du projet *Cumulative Exposure* (exposition cumulative) de l'*U.S. EPA* (Woodruff *et al.*, 1998). Les concentrations moyennes prévues pour 1990 dans le Michigan et le New York, contigus au sud de l'Ontario, étaient de 4,9 et de 5,9 ng/m^3, respectivement. Lorsque l'on a posé, comme concentration d'oxyde d'éthylène dans l'air parvenant dans le sud de l'Ontario, la moyenne de ces deux concentrations, les valeurs prédites par le modèle ChemCAN ont été multipliées par 6, passant à 6,2 ng/m^3 dans l'air, 0,4 ng/L dans l'eau, $3,7 \times 10^{-4}$ ng/g dans le sol et $2,0 \times 10^{-4}$ ng/g dans les sédiments. Les concentrations prévues dans les milieux auxiliaires du modèle ChemCAN (animaux

TABLEAU 3 Paramètres d'entrée du modèle SCREEN3 (U.S. EPA, 1995)

Paramètre d'entrée	Valeur
Concentrations en gaz	250 à 1 500 mg/L dans la chambre
Durée d'exposition	45 min à 20 h (souvent moins de 5 h)
Durée totale du cycle	14 à 16 h; un cycle par jour
Rythme d'utilisation	91 à 137 kg/an par hôpital doté d'installations de stérilisation
Vitesse typique du vent	1,5 m/s
Rejet à la faveur de l'aération	Le rejet maximal d'oxyde d'éthylène dans un hôpital ordinaire (environ 400 lits) serait d'environ 0,36 kg durant l'aération.
Hauteur de la cheminée	18,3 m (environ 5 étages de hauteur) en moyenne; de fait, la hauteur varie de 12,2 à 30,5 m
Volume du stérilisateur	0,849 m^3
Débit d'émission	0,45 kg par cycle; 0,36 kg au cours de la première heure
Rabattement	On tient compte des effets du rabattement en posant que le bâtiment est à 1,5 m sous l'extrémité de la cheminée et que sa largeur est de trois fois la hauteur.
Catégorie de stabilité	F

Notas : 1. On ne tient pas compte des effets du moment et de la poussée.
2. Le modèle estime la concentration moyenne d'oxyde d'éthylène sur 24 h, en parties par milliard.

terrestres et végétaux terrestres) étaient respectivement de $4,3 \times 10^{-5}$ et de $1,4 \times 10^{-3}$ ng/g, lorsque l'on a ajouté au modèle de fugacité cet apport supplémentaire de l'advection (Santé Canada, 1999a).

2.3.2 Concentrations dans l'environnement

2.3.2.1 Air ambiant

On possède très peu de données sur les concentrations d'oxyde d'éthylène dans l'air ambiant au Canada. On n'a pas retrouvé d'information sur les concentrations émises du fait de sa fabrication, de sa transformation ou de la stérilisation au Canada.

On a décelé l'oxyde d'éthylène à des concentrations de 3,7, 3,9 et 4,9 µg/m^3 dans 3 des 50 échantillons d'air prélevés sur 24 h à l'extérieur d'habitations choisies au hasard au cours d'une étude de l'exposition à plusieurs milieux effectuée au Canada (Santé Canada, 1999a). La valeur moyenne tronquée était de 0,34 µg/m^3, lorsque l'on a posé, pour les 47 échantillons dans lesquels on n'a pas décelé le composé, une concentration équivalant à la moitié de la limite de détection (c'est-à-dire $0,5 \times 0,19$ µg/m^3 = 0,095 µg/m^3). Au cours de l'étude, on a décelé l'oxyde d'éthylène en 3 endroits sur 9 (33 %) en Alberta, mais en aucun sur 35 en Ontario et sur 6 en Nouvelle-Écosse (Santé Canada, 1999a).

D'après les données portant sur les prédictions modélisées de la qualité de l'air en 1993 d'une usine canadienne, tirées d'une enquête sur l'industrie en vertu de l'article 16 de la LCPE (Environnement Canada, 1997b), on a estimé que la moyenne, sur une heure, des concentrations d'oxyde d'éthylène au niveau du sol excéderait 12 µg/m^3 pendant 17 h en tout au cours de l'année, dans les parages immédiats de l'usine. Les concentrations maximales prédites moyennes sur une heure, au niveau du sol, variaient de 3,7 à 20,1 µg/m^3 à 5 et à 2,7 km de l'usine,

respectivement. On ne possède aucune mesure permettant de valider ces prévisions.

Les concentrations journalières moyennes maximales estimatives d'oxyde d'éthylène dans les parages des hôpitaux canadiens étaient de 0,26, 0,83, 1,3 et 2,12 µg/m³, à la distance de 100 à 70 m de la source et à partir de cheminées de 30, 18, 15 et 12 m respectivement. À une distance inférieure ou supérieure, elles devraient être moindres. Ces chiffres proviennent du modèle gaussien de panache SCREEN3 de l'*U.S. EPA*, qui intègre facteurs météorologiques et facteurs reliés à la source pour estimer la concentration de polluants émis en continu. Le modèle pose que le polluant ne subit aucune réaction chimique et qu'aucun autre processus d'élimination, tel que le dépôt humide ou sec, n'agit sur le panache au cours de son transport à partir de la source (*U.S. EPA*, 1995) [voir les paramètres d'entrée au tableau 3].

Dans une évaluation des émissions et des concentrations d'oxyde d'éthylène effectuée dans toute la Californie, les concentrations moyennes sur 24 h dans l'air ambiant échantillonné à Los Angeles variaient de 0,038 à 955,7 µg/m³ (n = 128) [Havlicek *et al.*, 1992]. Les auteurs signalent que la forte utilisation du composé dans le bassin de Los Angeles ainsi que la quasi-stagnation de l'air au-dessus du bassin ont vraisemblablement mené à cette grande gamme de concentrations. La grande variabilité locale des concentrations correspondrait au rejet d'oxyde d'éthylène au cours d'un cycle de stérilisation. Les concentrations atmosphériques prélevées dans le nord de la Californie variaient de 0,032 à 0,40 µg/m³ (n = 36). Dans les localités côtières éloignées du même État, elles variaient de 0,029 à 0,36 µg/m³ (n = 22). Les auteurs émettent l'avertissement qu'il est difficile de formuler une conclusion définitive à l'égard de la répartition spatio-temporelle de l'oxyde d'éthylène d'après les échantillons prélevés. Les concentrations atmosphériques se sont révélées très variables, notamment dans les zones urbaines, passant du simple au centuple ou inversement en quelques minutes.

En 1989, dans une étude modélisée des sources ponctuelles d'oxyde d'éthylène des stérilisateurs, on a collecté de l'information sur les caractéristiques de 17 sources du comté de Duval, en Floride, et sur leurs émissions, au moyen de questionnaires (Tutt et Tilley, 1993). Les concentrations maximales à court et à long terme, par suite des émissions de 4 installations de stérilisation identifiées ont été estimées à l'aide du modèle SCREEN de l'*U.S. EPA* et du modèle de dispersion à court terme des complexes de sources industrielles. Il s'agissait d'une installation commerciale de fumigation des épices (dont les émissions annuelles estimatives étaient de 1 959,5 kg/an) et de 3 hôpitaux (aux émissions décroissantes, c'est-à-dire de 210,9 à 2,1 kg/an). Les concentrations annuelles moyennes maximales prédites des 2 principaux émetteurs étaient de 11 et de 2 µg/m³, dans les deux cas à 32 m des sources ponctuelles respectives.

2.3.2.2 Air intérieur

On a décelé l'oxyde d'éthylène à la concentration de 4 µg/m³ dans seulement 1 échantillon d'air sur 50 prélevés sur 24 h à l'intérieur d'habitations choisies au hasard, au cours d'une étude de l'exposition à plusieurs milieux effectuée au Canada (Santé Canada, 1999a). La valeur moyenne tronquée était de 0,17 µg/m³ lorsque l'on a posé, pour les 49 échantillons dans lesquels on n'a pas décelé d'oxyde d'éthylène, une concentration équivalant à la moitié de la limite de détection (c'est-à-dire 0,5 × 0,19 µg/m³ = 0,095 µg/m³). On a décelé 5 µg/m³ dans 3 échantillons sur 24 d'air personnel d'un occupant de chacune des 50 habitations (Conor Pacific Environmental, 1998).

2.3.2.3 Eau potable

On n'a pas trouvé de données sur les concentrations d'oxyde d'éthylène dans l'eau potable.

2.3.2.4 Eaux de surface

On n'a pas trouvé de données sur les concentrations d'oxyde d'éthylène dans les eaux de surface du Canada.

2.3.2.5 Sédiments et sols

On n'a pas trouvé de données sur les concentrations d'oxyde d'éthylène dans les sédiments et les sols du Canada.

2.3.2.6 Biote

On n'a pas trouvé de données sur les concentrations d'oxyde d'éthylène dans les organismes vivants au Canada.

2.3.2.7 Aliments

On n'a pas trouvé de données sur les concentrations d'oxyde d'éthylène dans les denrées alimentaires consommées au Canada. On a décelé le composé dans 96 (ou 47 %) des 204 échantillons prélevés dans des magasins de détail au Danemark, en 1985 (Jensen, 1988). Les concentrations signalées reflètent la quantité totale d'éthylènechlorhydrine et d'oxyde d'éthylène présents au moment de l'analyse. Elles allaient de moins de 0,05 à 1 800 mg/kg (ou µg/g) dans chaque échantillon, sans correction pour tenir compte du taux récupéré du composé. On a souvent décelé l'oxyde d'éthylène dans les 24 échantillons d'épices (Jensen, 1988), à la concentration moyenne de 84 µg/g et à la concentration maximale de 580 µg/g.

On a décelé, sans le quantifier, l'oxyde d'éthylène dans 1 échantillon sur 2 372 d'œufs et dans 1 sur 3 262 échantillons de poisson prélevés aux États-Unis en 1975, dans le cadre du Programme de surveillance de la FDA (1970-1976) [Duggan *et al.*, 1983].

2.3.2.8 Produits de consommation

L'oxyde d'éthylène peut être présent dans le tabac, par suite de son emploi comme fumigant et agent de stérilisation (ATSDR, 1990). On l'a décelé dans la fumée du tabac traité par fumigation ou non, aux concentrations respectives de 0,3 et de 0,02 µg/mL (Binder, 1974).

L'oxyde d'éthylène peut contaminer les produits de soins de l'épiderme. Les préparations commerciales d'éthers polyglycoliques peuvent renfermer des résidus d'oxyde d'éthylène monomère jusqu'à concurrence d'environ 1 µg/g, selon une étude européenne (Filser *et al.*, 1994). Kreuzer (1992) a signalé dans ces produits de 1,9 à 34 *n*mol/cm³ (0,08-1,5 mg/L) d'oxyde d'éthylène monomère et une gamme de pénétration maximale de l'épiderme, par ce composé, de 1,0 à 14 % dans diverses préparations.

2.3.2.9 Instruments médicaux

Agent le plus utilisé, actuellement, pour stériliser les hémodialyseurs jetables, les tubes de prélèvement sanguin et les articles médicaux sensibles à la chaleur, l'oxyde d'éthylène a presque remplacé complètement la formaline (Henne *et al.*, 1984; Babich, 1985). Il peut être absorbé par l'équipement au cours de la stérilisation et subsister dans ce dernier tel quel ou sous la forme de l'un de ses produits de réaction (OMS, 1985). Selon des études effectuées à l'étranger, ses concentrations résiduelles dans les instruments médicaux, immédiatement après leur stérilisation, ont atteint jusqu'à 1 ou 2 % (Gillespie *et al.*, 1979; Gilding *et al.*, 1980). Ces concentrations ont généralement diminué rapidement après quelques jours d'aération, bien que des concentrations supérieures à 100 ppm (183 mg/m³) aient parfois été mesurées après ce traitement.

2.4 Caractérisation des effets

2.4.1 Écotoxicologie

L'information sur la toxicité de l'oxyde d'éthylène à l'égard des organismes des milieux aquatiques et terrestres naturels est limitée. On en présente ci-dessous un court résumé, en insistant

sur les paramètres de mesure les plus sensibles. Beaucoup d'études ont montré que l'oxyde d'éthylène peut provoquer des mutations génétiques, proportionnellement à la dose, chez divers organismes, notamment les végétaux, les champignons microscopiques, les insectes, les cultures de cellules de mammifères et les bactéries (U.S. EPA, 1985; OMS, 1985; Dellarco *et al.*, 1990; CIRC, 1994; BUA, 1995; voir aussi la section 2.4.3.4). Les répercussions réelles des effets mutagènes à l'échelle des populations ne sont pas claires. En général, cependant, elles se manifestent à une exposition semblable à celle où l'on observe d'autres effets ou à des expositions légèrement inférieures. On trouvera une description approfondie des effets du composé sur l'environnement dans Environnement Canada (1999).

2.4.1.1 Organismes aquatiques

On a examiné la toxicité de l'oxyde d'éthylène pour des cultures bactériennes principalement sous l'aspect de la mutagénicité (Dellarco *et al.*, 1990). Conway *et al.* (1983) ont examiné la toxicité directe du composé en en déterminant la CI_{50} pour les micro-organismes des boues activées, au moyen d'un essai toxicologique d'une durée de 16 h, effectué à 22 °C sur des bactéries. La CI_{50} se situait dans la gamme de 10 à 100 mg/L (Conway *et al.*, 1983).

Dans un test d'Ames modifié, on a observé l'augmentation directe des mutations réverses chez les souches TA1535 et TA100 de la bactérie *Salmonella typhimurium* (Pfeiffer et Dunkelberg, 1980). De même, on a observé une relation entre la dose et la réponse pour le déclenchement de mutations chez la souche Sd-4 d'*Escherichia coli* (Hussain, 1984). Les concentrations de 2,6 à environ 1 000 mg/L pendant 1 h d'exposition ont provoqué, selon une relation linéaire, l'alkylation de la guanine. La survie des bactéries est restée essentiellement constante à 100 %, à toutes les concentrations (Hussain, 1984).

L'examen des études des mutations ponctuelles, effectué sur diverses souches de bactéries, y compris les souches incapables de réparer leur ADN, a révélé des rapports positifs entre la dose et la réponse après exposition à des concentrations pouvant atteindre 4 210 mg/L dans des suspensions en milieu liquide (Dellarco *et al.*, 1990). À la lumière des études susmentionnées et d'autres, il est difficile d'interpréter les effets de l'oxyde d'éthylène sur les populations naturelles de bactéries, au laboratoire, lorsque l'on considère les souches bactériennes, le potentiel de reproduction, la variabilité naturelle, les mécanismes de réparation de l'ADN et la résilience des populations.

L'oxyde d'éthylène semble légèrement moins toxique pour les invertébrés que pour les micro-organismes. Conway *et al.* (1983) ont effectué un essai normalisé de l'*U.S. EPA* de détermination de la toxicité aiguë en conditions statiques sur *Daphnia magna*, selon lequel la CL_{50} après 24 h serait de 260 à 300 mg/L et, après 48 h, de 137 à 300 mg/L. Dans des essais de détermination de la toxicité aiguë pour le crustacé *Artemia salinia*, réalisés dans des conditions semblables, la CL_{50} se situait entre 350 et 500 mg/L, après 24 h ($n = 3$), et entre 490 et 1 000 mg/L après 48 h ($n = 3$) [Conway *et al.*, 1983].

Le poisson est modérément sensible à l'oxyde d'éthylène. Bridié *et al.* (1979b) ont examiné la toxicité aiguë du composé pour le carassin (*Carassius auratus*) et signalé une CL_{50} après 24 h de 90 mg/L à 20 °C. Dans les essais de détermination de la toxicité aiguë en conditions statiques, effectués conformément aux normes de l'*U.S. EPA* avec des têtes-de-boule (*Pimephales promelas*), en conditions d'aération, en milieu oxygéné étanche ou en l'absence d'aération, les CL_{50} après 24 h étaient de 274, 86 et 90 mg/L, respectivement. En l'absence d'aération, les CL_{50} après 48 h et 96 h étaient respectivement de 89 et de 84 mg/L (Conway *et al.*, 1983).

2.4.1.1.1 *Toxicité des produits de dégradation*

L'éthylèneglycol et l'éthylènechlorhydrine sont les principaux produits de la dégradation de l'oxyde d'éthylène dans l'eau. D'après les essais de détermination de la toxicité aiguë, la CL_{50} après 24 h de l'éthylèneglycol était supérieure à 10 000, à 10 000 et à 20 000 mg/L pour le tête-de-boule, *Daphnia magna* et l'artémia, respectivement; celle de l'éthylènechlorhydrine était respectivement de 768, de 675 et de plus de 1 000 mg/L (Conway *et al.*, 1983).

2.4.1.2 Organismes terrestres

L'oxyde d'éthylène provoque des mutations génétiques chez les cellules végétales, notamment de l'orge, du riz et du pois exposés *in vitro* (Ehrenberg *et al.*, 1956, 1959; Blixt *et al.*, 1963; Shulovská *et al.*, 1969; Jana et Roy, 1975; Migliore *et al.*, 1982). On a observé des altérations chromosomiques et l'échange de chromatides sœurs dans le pollen de l'orge, du blé et de la misère (*Tradescantia paludosa*) [Smith et Lotfy, 1954; Ehrenberg *et al.*, 1956, 1959; Mackey, 1968; Moutschen-Dahmen *et al.*, 1968]. Ehrenberg *et al.* (1956) ont signalé la multiplication par 5 de la stérilité causée par les aberrations chromosomiques dans les semences d'orge traitées à l'oxyde d'éthylène gazeux à des concentrations de $1,5 \times 10^6$ mg/m^3 (80 %) pendant 6 j. Les mutations génétiques de la chlorophylle, à la seconde génération, ont été multipliées par 33 par rapport aux témoins. Les semences d'orge ayant trempé 2 h dans des solutions titrant 3 084 et 11 894 mg/L ont subi des mutations génétiques de la chlorophylle, à la deuxième génération, 3,7 et 13,8 fois plus nombreuses que chez les témoins. Jana et Roy (1975) ont déterminé que, pour deux génotypes de riz (*Oryza satica*), l'efficacité de la mutagenèse a diminué avec l'augmentation de la concentration de l'oxyde d'éthylène. Les concentrations variaient de 888 à 6 167 mg/L, et l'exposition avait duré 8 heures.

Dans l'étude de la neutralisation de champignons microscopiques pathogènes (*Fusarium, Alternaria et Helminthosporium* sp.) chez le sorgho (*Sorghum vulgare* Pers.), par exposition à l'oxyde d'éthylène, ce dernier appliqué à un disque de papier-filtre à raison de 8 mg/L a permis, à 92,3 %, de réprimer la croissance des champignons et a totalement inhibé la viabilité des semences de sorgho (Raghunathan *et al.*, 1969). À noter que l'interprétation des résultats de cette étude est difficile parce que les concentrations appliquées aux disques de papier-filtre ne sont pas facilement corrélées aux concentrations dans l'air ou le sol.

Malgré les données peu nombreuses à ce sujet, les insectes semblent relativement insensibles à l'exposition à l'oxyde d'éthylène par l'atmosphère. Dans des expériences de fumigation d'une durée de 24 h, les taux de mortalité corrigés pour tenir compte de celui des témoins, sont passés de 24,5 à 98,6 % chez le trogoderme des grains (*Trogoderma granarium*), alors que la concentration d'oxyde d'éthylène est passée de 1 000 à 3 000 mg/m^3, respectivement. La reproduction des trogodermes survivants n'a pas différé significativement de celle des témoins (Rajendran, 1982). Rajendran et Shivaramaiah (1985) ont étudié l'effet d'une exposition de 24 heures à l'oxyde d'éthylène à des concentrations variant de 250 à 1 500 mg/m^3 sur le taux de reproduction du petit perceur des céréales (*Rhyzopertha dominica* F.). Seules les concentrations supérieures à 500 mg/m^3 ont influé notablement ($p = 0,01$) sur le taux de reproduction. On a observé, chez les insectes exposés, des altérations chromosomiques, y compris des mutations génétiques chez *Drosophila melanogaster* soumis à un test de létalité récessive liée au sexe et des signes, *in vitro*, de ruptures et de translocations dans les chromosomes (OMS, 1985).

On ne possède pas d'information décrivant les effets de l'oxyde d'éthylène sur les oiseaux ou les mammifères sauvages. Les animaux de laboratoire servent donc d'indicateurs de l'effet exercé sur la faune. Les effets chroniques sur la reproduction observés chez les rats après inhalation d'oxyde d'éthylène à la concentration de 183 mg/m^3, signalés par Snellings *et al.* (1982b), sont censés représenter les effets subis par les rongeurs sauvages, et on les retient comme étant le paramètre de mesure

le plus significatif, écologiquement, pour l'évaluation des effets de l'oxyde d'éthylène sur le milieu terrestre (v. aussi la section 2.4.3.5.1).

2.4.2 *Effets atmosphériques abiotiques*

On présente, dans les paragraphes qui suivent, les calculs les plus pessimistes pour déterminer si l'oxyde d'éthylène peut contribuer à la destruction de l'ozone stratosphérique, à la formation d'ozone troposphérique ou aux changements climatiques (Bunce, 1996).

Le PDO est nul, puisque l'oxyde d'éthylène n'est pas halogéné (Bunce, 1996).

Le calcul du PRP donne 0,031 (par rapport au composé de référence, le CFC-11, dont le PRP est 1), d'après la relation suivante (Bunce, 1996) :

$$PRP = (t_{\text{oxyde d'éthylène}}/t_{\text{CFC-11}}) \times (M_{\text{CFC-11}}/M_{\text{oxyde d'éthylène}}) \times (S_{\text{oxyde d'éthylène}}/S_{\text{CFC-11}})$$

où :

- $t_{\text{oxyde d'éthylène}}$ est la durée de vie de l'oxyde d'éthylène (0,60 an);
- $t_{\text{CFC-11}}$, la durée de vie du CFC-11 (60 ans);
- $M_{\text{CFC-11}}$, le poids moléculaire du CFC-11 (137,5 g/mol);
- $M_{\text{oxyde d'éthylène}}$, le poids moléculaire de l'oxyde d'éthylène (44,05 g/mol);
- $S_{\text{oxyde d'éthylène}}$, l'absorption de l'oxyde d'éthylène dans l'infrarouge (par défaut 2 389 $cm^{-2} \cdot atm^{-1}$);
- $S_{\text{CFC-11}}$, l'absorption du CFC-11 dans l'infrarouge (2 389 $cm^{-2} \cdot atm^{-1}$).

On estime le PCOP à 0,5 (par rapport à celui d'une masse égale du composé de référence, l'éthène, dont le PCOP est de 100), d'après la relation suivante (Bunce, 1996) :

$$PCOP = (k_{\text{oxyde d'éthylène}}/k_{\text{éthène}}) \times (M_{\text{éthène}}/M_{\text{oxyde d'éthylène}}) \times 100$$

où :

- $k_{\text{oxyde d'éthylène}}$ est la constante de vitesse de la réaction de l'oxyde d'éthylène avec les radicaux OH ($7{,}0 \times 10^{-14}$ $cm^3 \cdot mol^{-1} \cdot s^{-1}$);
- $k_{\text{éthène}}$, la constante de vitesse de la réaction de l'éthène avec les radicaux OH ($8{,}5 \times 10^{-12}$ $cm^3 \cdot mol^{-1} \cdot s^{-1}$);
- $M_{\text{éthène}}$, le poids moléculaire de l'éthène (28 g/mol);
- $M_{\text{oxyde d'éthylène}}$, le poids moléculaire de l'oxyde d'éthylène (44,05 g/mol).

Ces chiffres portent à croire que l'oxyde d'éthylène ne contribuerait presque pas à la destruction de l'ozone stratosphérique et à la formation d'ozone troposphérique. Sa contribution potentielle aux changements climatiques est aussi considérée comme minime (Bunce, 1996).

2.4.3 *Animaux expérimentaux et* in vitro

2.4.3.1 Toxicité aiguë

Après inhalation, la toxicité aiguë de l'oxyde d'éthylène est faible, Jacobson *et al.* (1956) signalant des CL_{50} après 4 h de 1 460, 835 et 960 ppm (2 672, 1 528 et 1 757 mg/m^3) respectivement, chez les rats, les souris et les chiens. On a observé, chez des souris mâles et femelles exposées 4 h à 800 ppm (1 464 mg/m^3), un taux de mortalité de 80 à 100 %; et un taux nul de mortalité à la concentration immédiatement inférieure (400 ppm [732 mg/m^3]) [NTP, 1987]. La DL_{50} du composé administré par voie orale (dans l'eau) était de 330 mg/kg-mc d'animal chez le rat mâle et de 280 ainsi que de 365 mg/kg-mc chez les souris femelles et mâles, respectivement (Smyth *et al.*, 1941; Woodard et Woodard, 1971).

Les poumons et le système nerveux sont les principaux organes touchés par l'exposition aux concentrations d'oxyde d'éthylène exerçant une toxicité aiguë.

2.4.3.2 Toxicité à court terme et toxicité subchronique

Le peu de données que l'on possède sur la toxicité de doses répétées d'oxyde d'éthylène se limitent principalement à des études sur des animaux exposés par inhalation à des concentrations uniques.

On a observé une mortalité accrue chez les rats, les souris, les cobayes, les lapins et les singes exposés par inhalation à des concentrations d'oxyde d'éthylène variant de 732 à 1 500 mg/m^3, pendant 10 j à 8 semaines (Hollingsworth *et al.*, 1956; Jacobson *et al.*, 1956; Snellings, 1982; NTP, 1987). L'exposition de rats, à des concentrations de 180 et 915 mg/m^3, pendant plusieurs semaines, a entraîné des effets hématologiques (notamment la réduction de l'hémoglobine et du nombre d'érythrocytes ainsi que la réduction du nombre de lymphocytes), des modifications mises en évidence par la chimie clinique de même que des altérations histopathologiques de divers tissus, notamment des muqueuses nasales, du thymus et des testicules (Jacobson *et al.*, 1956; Snellings, 1982; Mori *et al.*, 1990). Les effets observés chez les souris exposées à 810 mg/m^3, 6 h/j, 5 j par semaine, pendant 3 semaines, comprenaient un gain pondéral moindre, une faible coordination du train arrière, une respiration irrégulière, des convulsions et la coloration de l'urine en rouge. Chez les rats et les souris, le gain pondéral a diminué après exposition répétée à 90 mg/m^3 à peine (6 h/j, 5 j/semaine, pendant environ 7 semaines) [Snellings, 1982].

Les effets communément observés chez des rats exposés de façon subchronique à l'oxyde d'éthylène ont été des perturbations hématologiques et métaboliques. On a observé chez les rats exposés à 915 mg/m^3, 6 h/j, 3 fois par semaine, pendant 13 semaines, la réduction de la concentration d'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre d'érythrocytes, ainsi que l'augmentation du nombre de réticulocytes (Fujishiro *et al.*, 1990; Mori *et al.*, 1990). Ce régime a également réduit l'activité de la glutathion-réductase et de la créatine-kinase dans le sang et divers tissus (Katoh *et al.*, 1988, 1989; Matsuoka *et al.*, 1990; Mori *et al.*, 1990; Fujishiro *et al.*, 1991), et augmenté la peroxydation des lipides hépatiques (Katoh *et al.*, 1988, 1989). Parmi les autres effets, chez les rats, de l'exposition subchronique à l'oxyde d'éthylène à des concentrations allant de 370 à 915 mg/m^3, mentionnons ceux que subit le système nerveux (ataxie et dégénérescence des axones des membres postérieurs et de la moelle épinière) [Hollingsworth *et al.*, 1956; Ohnishi *et al.*, 1985, 1986; Matsuoka *et al.*, 1990; Mori *et al.*, 1990], la perturbation du métabolisme hépatique de la porphyrine et de l'hème (Fujishiro *et al.*, 1990) et des modifications histopathologiques dans les testicules, les reins et les poumons (Hollingsworth *et al.*, 1956). Les effets observés chez les souris sont semblables. Des altérations hématologiques, notamment la diminution du nombre d'érythrocytes, de la concentration d'hémoglobine, de l'hématocrite, du nombre de globules concentrés, de la cellularité de la moelle osseuse et du nombre de lymphocytes, ont été observées chez les souris exposées (6 h/j, 5 j/semaine, pendant 10 ou 11 semaines) à des concentrations de 425 ou de 467 mg/m^3 (Snellings *et al.*, 1984a; Popp *et al.*, 1986). On a signalé, après exposition de souris à des concentrations beaucoup plus fortes (c'est-à-dire 1 098 mg/m^3), 6 h/j, 5 j/semaine, pendant environ 13 semaines, la nécrose des lymphocytes du thymus, des tubules rénaux et des lymphocytes de la rate; on a observé à des concentrations d'à peine 183 mg/m^3 la dégénérescence des tubules rénaux (NTP, 1987). Des concentrations d'à peine 86 mg/m^3 ont réduit l'activité locomotrice (Snellings *et al.*, 1984a).

Dans une étude limitée, dont le compte rendu laissait à désirer et qui avait comporté l'exposition de rats, de souris, de lapins, de cobayes et de singes à des concentrations d'oxyde d'éthylène variant de 90 à 640 mg/m^3, on a constaté le ralentissement de la croissance de toutes les espèces à la concentration maximale (signification statistique non signalée) [Hollingsworth *et al.*, 1956]. On a observé l'atrophie des muscles des pattes postérieures chez les lapins et les singes après exposition à au moins 370 mg/m^3, pendant 7 à 32 semaines

(la durée exacte n'ayant pas été clairement précisée) [Hollingsworth *et al.*, 1956]. Les cobayes exposés à 640 mg/m³ ont présenté une dégénérescence des tubes séminifères, avec « fibrose de remplacement » de même qu'une légère dégénérescence graisseuse du cortex surrénal chez les femelles (Hollingsworth *et al.*, 1956). Dans une autre étude limitée, on a observé chez deux des trois chiens exposés à 183 mg/m³ pendant 6 mois une diminution du nombre d'érythrocytes, de l'hémoglobine et de l'hématocrite (Jacobson *et al.*, 1956). On n'a observé aucune différence des paramètres hématologiques (nombre d'érythrocytes et de leucocytes, hématocrite, hémoglobine ou formule leucocytaire) chez des lapins exposés à 458 mg/m³ pendant 12 semaines, comparativement aux témoins non exposés (Yager et Benz, 1982).

Dans la seule étude à court terme retrouvée sur la toxicité de l'oxyde d'éthylène par voie orale, on a constaté une perte de poids, l'irritation de l'estomac et de légères lésions au foie, après exposition de rats à 100 mg/kg-mc, 5 fois par semaine, pour un total de 15 doses en 21 j (Hollingsworth *et al.*, 1956). On n'a pas trouvé d'information sur la toxicité subchronique de l'oxyde d'éthylène après ingestion.

2.4.3.3 Toxicité chronique et cancérogénicité

2.4.3.3.1 Toxicité chronique

On n'a pas enquêté en profondeur sur les effets non néoplasiques de l'exposition chronique à l'oxyde d'éthylène, la plupart des études s'étant concentrées sur la cancérogénicité de la substance. Dans plusieurs études effectuées avec des rats exposés pendant 2 ans, on a observé une réduction importante du gain pondéral, à des concentrations d'à peine 60,4 mg/m³, et une réduction de la durée de survie à des expositions d'au moins 92 mg/m³ (Lynch *et al.*, 1984a, b; Snellings *et al.*, 1984b; Garman *et al.*, 1985; Garman et Snellings, 1986). Parmi les autres effets non néoplasiques observés à des concentrations d'au moins 92 mg/m³, mentionnons l'augmentation de la concentration de l'aspartate-aminotransférase dans le sérum, la réduction du poids absolu des reins et des surrénales, l'incidence accrue des lésions inflammatoires des poumons, de la cavité nasale, de la trachée et de l'oreille interne, des lésions prolifératives et dégénératives du cortex surrénal, de même que l'incidence accrue des minéralisations multifocales des couches postérieures de la choroïde et de la sclérotique de l'œil (Lynch *et al.*, 1984a,b). On a observé l'atrophie des muscles squelettiques (en l'absence de neuropathie du nerf sciatique) après exposition à 183 mg/m³ (Lynch *et al.*, 1984a, b).

Chez des souris B6C3F$_1$ exposées à 92 ou à 183 mg d'oxyde d'éthylène/m³ pendant 2 ans, on n'a observé aucun effet sur la survie, le gain pondéral, les signes cliniques ou d'autres paramètres non néoplasiques (examinés dans une large gamme de tissus) [NTP, 1987]. (Fait notable, dans les études subchroniques employant cette souche de souris, des épreuves de dépistage neuromusculaire ont révélé des effets sur l'activité locomotrice à des concentrations de 86 mg/m³ [Snellings *et al.*, 1984a].)

Chez les singes exposés pendant 2 ans à au moins 92 mg d'oxyde d'éthylène/m³, sont apparues une dystrophie axonale dans le noyau gracile du bulbe rachidien et une démyélinisation de la partie distale du faisceau gracile (Sprinz *et al.*, 1982; Lynch *et al.*, 1984b). L'exposition à 183 mg/m³ a notablement diminué le gain pondéral (Lynch *et al.*, 1984a, b; Setzer *et al.*, 1996).

2.4.3.3.2 Cancérogénicité

On a observé, chez des rongeurs exposés à l'oxyde d'éthylène, une augmentation, imputable à la substance, de l'incidence de diverses tumeurs. Dans deux études, l'exposition par inhalation a augmenté l'incidence de la leucémie à cellules mononucléées[1] et des gliomes dans le cerveau des rats F344 des deux sexes ainsi que des

[1] Les leucémies à cellules mononucléées sont propres à la souche F344 de rats. Ces tumeurs apparaissent spontanément, principalement chez les sujets âgés. Leur étiologie précise, y compris la cellule d'origine, n'a pas été élucidée de façon définitive.

endothéliomes péritonéaux chez les rats mâles. Chez les souris, on a observé, chez les deux sexes, une incidence accrue des adénomes ou des carcinomes des alvéoles et des bronchioles ainsi que des cystadénomes papillaires de la glande de Harder, tandis que, chez les femelles, augmentait l'incidence des lymphomes malins, des adénocarcinomes utérins et mammaires ainsi que des adénocarcinomes ou des carcinomes adénosquameux mammaires (combinés). Chez les rates gavées, on a observé une augmentation de l'incidence des carcinomes des cellules squameuses du préestomac; l'injection sous-cutanée d'oxyde d'éthylène à des souris femelles a provoqué l'apparition de fibrosarcomes localisés.

Chez des rats mâles Fischer 344 (n = 80 par groupe) exposés à 0, 50 ou 100 ppm (0, 92 ou 183 mg/m^3) d'oxyde d'éthylène, 7 h/j, 5 j par semaine, pendant 104 semaines, l'incidence de la leucémie à cellules mononucléées a été de 24/77, 38/79 (p = 0,03) et 30/76, respectivement (Lynch *et al.*, 1984a, b). Chez les témoins et dans les groupes exposés à la concentration inférieure et supérieure, l'incidence des endothéliomes péritonéaux et des gliomes des cellules mixtes du tissu cérébral a été respectivement de 3/78, 9/79 et 21/79 (p = 0,01) et de 0/76, 2/77 et 5/79 (p < 0,05). La tendance entre l'incidence des endothéliomes et l'exposition à l'oxyde d'éthylène était significativement reliée à la concentration.

On a observé des résultats semblables lorsque l'on a exposé des groupes de rats Fischer 344, mâles et femelles (n = 120 par sexe), à 0, 10, 33 ou 100 ppm (0, 18,3, 60,4 ou 183 mg/m^3) d'oxyde d'éthylène, 6 h/j, 5 j par semaine pendant jusqu'à 2 ans (Snellings *et al.*, 1984b; Garman *et al.*, 1985; Garman et Snellings, 1986). L'incidence de la leucémie à cellules mononucléées (chez les animaux sacrifiés après 2 ans d'exposition) a été de (chiffres de deux groupes témoins réunis) de 13/97, 9/51, 12/39 et 9/30 (chez les mâles) et de 11/116, 11/54, 14/48 et 15/26 (p < 0,001) [chez les femelles] respectivement, chez les témoins et les groupes exposés à la concentration inférieure, médiane et supérieure. L'analyse des tendances a révélé une association significative chez les deux sexes, bien que l'augmentation n'ait été nettement reliée à la concentration que chez les femelles et n'ait été significativement différente qu'entre le groupe témoin et les femelles exposées à la concentration maximale (c'est-à-dire à 183 mg/m^3) [Snellings *et al.*, 1984b]. Chez les mâles exposés à 0, 18,3, 60,4 ou 183 mg/m^3, l'incidence des endothéliomes péritonéaux (chez les animaux sacrifiés après 2 ans d'exposition) était respectivement de 2/97, 2/51, 4/39 et 4/30; l'analyse des tendances a révélé un rapport entre l'exposition à l'oxyde d'éthylène et le déclenchement des tumeurs, après correction pour tenir compte de la mortalité (Snellings *et al.*, 1984b). Chez les rats exposés des deux sexes, on a observé une augmentation, reliée à la concentration, des tumeurs cérébrales primaires (gliomes, réticuloses malignes et tumeurs des cellules granuleuses) [Garman *et al.*, 1985; Garman et Snellings, 1986]. Chez les témoins et les groupes soumis aux concentrations inférieure, médiane et supérieure, l'incidence (en nombre d'animaux ayant une tumeur sur le nombre d'animaux vivants au moment où l'on a observé la première tumeur dans un groupe quelconque) de ces tumeurs cérébrales (combinées) était respectivement de 1/181, 1/92, 5/85 (p = 0,027) et de 7/87 (p = 0,004) [chez les mâles] et de 1/188, 1/94, 3/92 et 4/80 (p = 0,058) [chez les femelles]. L'incidence du fibrome sous-cutané (15/58) a notablement augmenté chez les rats mâles du groupe le plus exposé (c'est-à-dire à 183 mg/m^3) [Snellings *et al.*, 1984b]. L'augmentation de l'incidence de la leucémie à cellules mononucléées, des endothéliomes et des tumeurs cérébrales est survenue aux dernières étapes de cette étude (c'est-à-dire après environ 20 à 24 mois d'exposition) [Snellings *et al.*, 1984b; Golberg, 1986].

L'exposition chronique de souris à l'oxyde d'éthylène, par inhalation, a augmenté l'incidence des tumeurs sur des sites différents de ceux des rats. Chez les groupes (n = 50 par sexe) de souris B6C3F$_1$ mâles et femelles exposées à 0, 50 ou 100 ppm (0, 92 ou 183 mg/m^3), 6 h/j, 5 j par semaine, pendant 102 semaines, on a observé une augmentation significative, reliée à la concentration, de l'incidence des carcinomes

des alvéoles et des bronchioles (NTP, 1987). Chez les témoins et les groupes exposés à la concentration inférieure et supérieure, l'incidence des carcinomes des alvéoles et des bronchioles était de 6/50, 10/50 et 16/50 ($p = 0,019$) [chez les mâles] et de 0/49, 1/48 et 7/49 ($p = 0,017$) [chez les femelles], respectivement. Chez les mâles et les femelles exposés à 0, 92 ou 183 mg/m^3, l'incidence des cystadénomes papillaires dans la glande de Harder était de 1/43, 9/44 ($p = 0,012$) et de 8/42 ($p = 0,012$) [chez les mâles] et de 1/46, 6/46 et 8/47 ($p = 0,033$) [chez les femelles], respectivement. Chez les femelles, l'incidence de lymphomes malins du système hématopoïétique (9/49, 6/48 et 22/49 [$p = 0,005$]) et de l'adénocarcinome utérin (0/49, 1/47 et 5/49) a augmenté en fonction de la concentration; l'incidence des adénocarcinomes mammaires et des carcinomes adénosquameux (combinés) était de 1/49, 8/48 et 6/49, respectivement (NTP, 1987).

Dans une étude employant des souris femelles A/J, chez lesquelles on n'a examiné que les poumons, on a observé une augmentation, reliée à la concentration, de l'incidence des adénomes pulmonaires, après exposition (6 h/j, 5 j par semaine) à 128 et à 366 mg d'oxyde d'éthylène/m^3 pendant 6 mois (Adkins *et al.*, 1986).

Dans la seule étude que l'on a retrouvée sur la cancérogénicité par exposition par voie orale, l'administration, dans l'estomac, de 7,5 ou de 30 mg d'oxyde d'éthylène/kg-mc à des rats femelles Sprague-Dawley, 2 fois par semaine, pendant 150 semaines, a provoqué une augmentation, reliée à la dose, de l'incidence des tumeurs du préestomac (principalement des carcinomes des cellules squameuses) [Dunkelberg, 1982].

Chez des souris femelles NMRI, l'injection sous-cutanée d'oxyde d'éthylène pendant 95 semaines (doses totales moyennes atteignant jusqu'à 64,4 mg/souris) a provoqué une augmentation notable, dépendante de la dose, du nombre de tumeurs (c'est-à-dire des sarcomes) à l'emplacement de l'injection (Dunkelberg, 1981). On n'a observé aucune tumeur de la peau chez des souris femelles ICR/Ha Swiss, après application dermique d'environ 100 mg d'oxyde d'éthylène (à 10 % dans l'acétone), 3 fois par semaine pendant leur vie (Van Duuren *et al.*, 1965).

2.4.3.4 Génotoxicité

L'oxyde d'éthylène est un agent alkylant puissant, qui a fait preuve de génotoxicité dans presque toutes les études (dont la synthèse a été faite dans CIRC, 1994). *In vitro*, il a altéré l'ADN et provoqué des mutations génétiques chez les bactéries, les levures et les champignons microscopiques et provoqué une conversion de gènes chez les levures. Dans les cellules de mammifères, on a observé notamment des mutations génétiques, la formation de micronoyaux, des aberrations chromosomiques, des transformations cellulaires, la synthèse non programmée d'ADN, l'échange de chromatides sœurs et la rupture des brins d'ADN. Hallier *et al.* (1993) notamment ont observé que la fréquence des échanges de chromatides sœurs dans les lymphocytes du sang périphérique humain exposés *in vitro* à l'oxyde d'éthylène était supérieure dans les cellules isolées de personnes exprimant de faibles concentrations de GSTθ, que dans les cellules isolées de sujets exprimant des concentrations plus fortes de cette enzyme.

Les résultats d'études *in vivo* sur la génotoxicité de l'oxyde d'éthylène ont aussi été constamment positifs (v. CIRC, 1994) après ingestion, inhalation ou injection du composé. L'exposition *in vivo* a entraîné une mutation génétique sur le locus de l'*Hprt* des lymphocytes T spléniques de la souris et du rat; elle a provoqué des échanges de chromatides sœurs chez les lymphocytes de lapins, de rats et de singes, dans les cellules de la moelle osseuse de souris et de rats ainsi que dans la rate, chez le rat. On a observé une augmentation de la fréquence des mutations génétiques dans le poumon (locus *lacI* [Sisk *et al.*, 1997] et dans les lymphocytes T (locus *Hprt*) [Walker *et al.*, 1997a] de souris transgéniques exposées par inhalation, à des concentrations semblables à celles qui sont

employées dans des essais biologiques de cancérogénicité chez cette espèce (NTP, 1987).

Chez les souris B6C3F$_1$ Big Blue® (transgènes *lacI*) mâles exposées à 0, 50, 100 ou 200 ppm (0, 92, 183 ou 366 mg/m^3) d'oxyde d'éthylène, 6 h/j, 5 j par semaine, pendant 4 semaines, la moyenne observée (± $S_{\bar{x}}$) de la fréquence de mutation du locus *Hprt* chez les lymphocytes T spléniques était de 2,2 (± 0,03) × 10^{-6}, 3,8 (± 0,5) × 10^{-6} (p = 0,009), 6,8 (± 0,9) × 10^{-6} (p = 0,001) et 14,1 (± 1,1) × 10^{-6} (p < 0,001), respectivement (Walker *et al.*, 1997a). La fréquence des mutations *Hprt* chez les lymphocytes T spléniques aurait été multipliée (par rapport aux témoins) par 5,0 à 5,6 chez les rats F344 mâles et chez les souris B6C3F$_1$ mâles (non transgéniques) exposés à 200 ppm (366 mg/m^3) d'oxyde d'éthylène, 6 h/j, 5 j par semaine, pendant 4 semaines (Walker *et al.*, 1997b). La fréquence moyenne (± σ) des mutations *lacI* dans les poumons des souris B6C3F$_1$ (transgènes *lacI*) Big Blue® mâles exposées à 0 ou à 200 ppm (0 ou 366 mg/m^3) était de 6,2 (± 2,2) × 10^{-5} et de 9,1 (± 1,5) × 10^{-5} (p < 0,05), respectivement (Sisk *et al.*, 1997). La fréquence moyenne (± σ) des mutations du gène *lacI* dans la moelle osseuse, la rate et les cellules germinales de ces mêmes sujets exposés aux mêmes doses était de 2,5 (± 1,1) × 10^{-5} et de 4,7 (± 2,1) × 10^{-5}, de 4,2 (± 0,7) × 10^{-5} et de 5,4 (± 3,2) × 10^{-5} ainsi que de 3,4 (± 2,3) × 10^{-5} et de 2,9 (± 1,1) × 10^{-5}, respectivement (Sisk *et al.*, 1997). Dans une étude récente (communiquée sous forme de résumé), on a observé la multiplication par 5 (par rapport aux témoins) de la fréquence des mutations du gène *lacI* dans les cellules de la moelle osseuse de souris B6C3F$_1$ (transgènes *lacI*) Big Blue® après exposition à 200 ppm (366 mg/m^3), 6 h/j, 5 j par semaine, pendant 48 semaines; cependant, on n'a pas observé le phénomène de multiplication après exposition soit à des concentrations moindres, soit pendant des périodes plus courtes (Recio *et al.*, 1999).

L'exposition *in vivo* à l'oxyde d'éthylène a aussi entraîné des mutations héritables ou des effets dans les cellules germinales des rongeurs (v. IARC, 1994). L'oxyde d'éthylène a provoqué des effets létaux dominants chez les souris et les rats et des translocations héritables chez les souris. On a observé, dans la descendance de souris mâles exposées (par inhalation) à 200 ppm (366 mg/m^3), 6 h/j, 5 j par semaine, pendant 7 semaines, avant l'accouplement, des mutations visibles dominantes et décelables par électrophorèse. Cette exposition a fait en sorte que toute la progéniture provenait de sperme exposé durant toute la spermatogenèse (Lewis *et al.*, 1986). Dans une étude dans laquelle on a exposé des souris (C3H × 101)F$_1$ mâles par inhalation à 0, 165, 204, 250 ou 300 ppm (0, 302, 373, 458, ou 549 mg/m^3), 6 h/j, 5 j par semaine, pendant 6 semaines, puis journellement, pendant encore 2,5 semaines, après quoi on les a accouplées à des femelles T-stock (ou [SEC × 101]F$_1$), le pourcentage de létaux dominants (p < 0,01 à des concentrations d'au moins 373 mg/m^3, par rapport aux témoins) était de 0 (0), 6 (8), 14 (13), 23 (24) et 60 (45), respectivement (Generoso *et al.*, 1990). La fréquence des porteurs de translocations (p < 0,01, à toutes les concentrations, comparativement aux témoins) dans la progéniture de ces groupes de souris mâles exposées et accouplées avec des femelles T-stock (ou [SEC × C57BL]F$_1$) [données combinées] était de 1/2 068 (0,05 %), 32/1 143 (2,8 %), 52/1 021 (5,1 %), 88/812 (10,8 %) et 109/427 (25,5 %), respectivement (Generoso *et al.*, 1990).

2.4.3.5 Toxicité pour la fonction de reproduction et le développement

2.4.3.5.1 Effets sur la reproduction

On a observé la dégénérescence des tubes séminifères et des cellules germinales, la perte de poids de l'épididyme, la réduction du nombre de spermatozoïdes et l'augmentation du taux de spermatozoïdes anormaux, chez des rats Wistar exposés à au moins 458 mg d'oxyde d'éthylène/m^3 pendant 13 semaines (Mori *et al.*, 1989, 1991). Lorsque les têtes des spermatozoïdes

anormaux étaient classées en types immatures et tératoïdes, la fréquence des tératoïdes a augmenté aux expositions d'au moins 92 mg/m³, bien qu'elle n'ait pas été dépendante de la concentration (Mori *et al.*, 1991). On a observé une baisse du poids relatif des testicules des rats, après exposition à 915 mg/m³ (Mori *et al.*, 1989). Dans une étude de portée limitée chez les rats, on a observé une légère dégénérescence des tubes séminifères après exposition à 370 mg/m³, pendant 25 à 32 semaines (Hollingsworth *et al.*, 1956). On a observé des effets embryotoxiques et fœtotoxiques dans des études sur la fonction de reproduction employant des rats, après exposition des mères, par inhalation, à des concentrations situées entre 183 et 275 mg/m³, avant l'accouplement et tout au long de la gestation. Ces effets ont englobé la baisse du nombre de lieux de nidation par femelle gravide, l'augmentation de l'incidence des résorptions, la baisse du nombre médian de ratons nés, au jour 0, par portée, de même qu'un rapport moindre du nombre de fœtus nés au nombre de lieux de nidation par femelle (Hackett *et al.*, 1982; Snellings *et al.*, 1982a, b; Hardin *et al.*, 1983). Dans ces conditions d'exposition, on n'a pas observé (uniquement d'après l'aspect clinique et le comportement) d'effets négatifs pour les rates.

Chez les souris, les effets sur la reproduction sont semblables à ceux que l'on a observés chez les rats. Après exposition de souris hybrides femelles à 300 ou à 1 200 ppm (549 ou 2 196 mg/m³) d'oxyde d'éthylène pendant un certain temps avant l'accouplement, on a observé une augmentation du nombre de résorptions et la réduction du nombre de nidations et du nombre d'embryons vivants par femelle (Generoso *et al.*, 1987). L'exposition de souris Swiss-Webster à 366 mg/m³, pendant 5 j, a provoqué une augmentation, reliée à la concentration, du taux de spermatozoïdes anormaux (Ribeiro *et al.*, 1987). On a observé une baisse légère (7 %) du poids absolu, mais non du poids relatif, des testicules, chez des souris $B6C3F_1$ exposées pendant 10 semaines à 86 mg/m³, mais sans altération histologique (Snellings *et al.*, 1984a).

On a observé une baisse du nombre de spermatozoïdes et de leur motilité chez des singes exposés pendant 24 mois à des concentrations d'oxyde d'éthylène d'à peine 92 mg/m³ (Lynch *et al.*, 1984b, c).

2.4.3.5.2 Toxicité pour le développement

L'exposition de rats Sprague-Dawley à la concentration, toxique pour les mères, de 275 mg d'oxyde d'éthylène/m³, soit avant l'accouplement et durant la gestation, soit seulement au cours de divers stades de la gestation, a provoqué une réduction du poids des fœtus et de la longueur tête-coccyx, de même qu'une ossification réduite du squelette (Hackett *et al.*, 1982; Hardin *et al.*, 1983). Dans une étude avec des rats Fischer 344, on a observé une réduction du poids des fœtus, lorsque l'on a exposé les rates uniquement pendant l'organogenèse à 183 mg/m³, concentration ne manifestant aucun effet toxique chez elles (Snellings *et al.*, 1982a). L'exposition courte, mais répétée, de rates Sprague-Dawley gravides à 1 464 ou à 2 196 mg/m³, a diminué le poids des fœtus (aux 2 concentrations) et entraîné des effets toxiques pour les mères (réduction du gain pondéral) à 2 196 mg/m³ (Saillenfait *et al.*, 1996); cependant, il n'y avait pas de signe de tératogénicité.

Chez la descendance de souris hybrides femelles exposées à 2 196 mg d'oxyde d'éthylène/m³ à divers intervalles, peu après l'accouplement, on a observé une série de malformations congénitales, notamment : omphalocèles, hydropisie, ouverture du thorax, fissure palatine, anomalies cardiaques, anomalies oculaires, anomalies à la queue et aux membres postérieurs (Generoso *et al.*, 1987; Rutledge et Generoso, 1989). On a aussi observé une augmentation de la mortalité des fœtus, du milieu à la fin de la gestation et des jeunes avant le sevrage (Generoso *et al.*, 1987; Rutledge et Generoso, 1989; Rutledge *et al.*, 1992). Dans la descendance de souris femelles exposées à au moins 1 647 mg/m³, pendant de brèves périodes, peu après l'accouplement, l'ossification du squelette était réduite, et l'incidence des

anomalies axiales du squelette et de la fissure sternale a augmenté (Polifka *et al.*, 1991, 1992).

L'administration, par intraveineuse, de 150 et de 18 mg d'oxyde d'éthylène/kg-mc·j au cours de la gestation, à des souris et à des lapins, respectivement, a entraîné des effets fœtotoxiques de même que des effets chez les mères (LaBorde et Kimmel, 1980; Jones-Price *et al.*, 1983). L'administration intrapéritonéale d'une seule dose de 125 mg/kg-mc à des souris hybrides gravides (zygotes ou embryons) a réduit la survie après la nidation et accru l'incidence d'anomalies squelettiques (pas d'information sur la toxicité à l'égard des mères) [Polifka *et al.*, 1996].

2.4.3.6 Effets neurologiques

On a souvent observé des effets sur le système nerveux des animaux de laboratoire exposés à l'oxyde d'éthylène. La paralysie observée chez certains animaux a pris fin dès l'interruption de l'exposition (Hollingsworth *et al.*, 1956). On a observé chez les rats et les souris exposés pendant 7 à 8 semaines à 810 mg/m^3 une perte de coordination des membres postérieurs (Snellings, 1982). Dans les études subchroniques ou chroniques sur des rats exposés à 458 à 915 mg/m^3, on a observé une gamme d'effets neurologiques, notamment une démarche gauche ou ataxique, la paralysie et l'atrophie des muscles des membres postérieurs, accompagnées, dans certains cas, par des signes pathologiques de dégénérescence axonale des fibres myélinisées des nerfs des membres postérieurs (Hollingsworth *et al.*, 1956; Ohnishi *et al.*, 1985, 1986; Matsuoka *et al.*, 1990; Mori *et al.*, 1990). On a aussi observé une posture anormale au cours de l'ambulation et une activité locomotrice réduite chez les souris exposées à des concentrations de 86 à 425 mg/m^3, 6 h/j, 5 j par semaine, pendant 10 ou 11 semaines (Snellings *et al.*, 1984a); à la concentration maximale (c'est-à-dire 425 mg/m^3), on a aussi observé des effets sur divers réflexes (de redressement, pincement de la queue, pincement de l'orteil).

Dans une étude sur des lapins et des singes, de portée limitée, dont le compte rendu laissait à désirer, on a observé la paralysie des membres postérieurs chez les deux espèces, accompagnée d'une atrophie des muscles des pattes, après exposition à au moins 370 mg d'oxyde d'éthylène/m^3, pendant des périodes variant de 7 à 32 semaines (on n'a pas précisé la durée de l'exposition) [Hollingsworth *et al.*, 1956].

Dans deux études sur des macaques de Buffon mâles exposés à 92 ou à 183 mg d'oxyde d'éthylène/m^3, pendant 2 ans (Sprinz *et al.*, 1982; Lynch *et al.*, 1984b), on a observé des altérations histologiques des axones du noyau gracile du bulbe rachidien et la démyélinisation de la partie distale du faisceau gracile du bulbe rachidien.

2.4.3.7 Toxicocinétique et mode d'action

Les renseignements sur la cinétique et le métabolisme de l'oxyde d'éthylène proviennent principalement d'études effectuées avec des animaux de laboratoire exposés par inhalation, bien que l'on ait retrouvé des données peu nombreuses sur l'exposition d'êtres humains. Chez les animaux et les humains, le catabolisme de l'oxyde d'éthylène emprunte deux voies, considérées comme des mécanismes de détoxication. La première voie comporte l'hydrolyse du composé en éthylèneglycol, qui est transformé en acide oxalique, en acide formique, puis en dioxyde de carbone. La deuxième comporte la conjugaison de la molécule avec le glutathion, puis des étapes donnant la S-(2-hydroxyéthyl)cystéine et la S-(2-carboxyméthyl)cystéine et leurs dérivés N-acétylés (c'est-à-dire la N-acétyl-S-(2-hydroxyéthyl)cystéine [et la N-acétyl-S-(2-carboxyméthyl)cystéine]) [Wolfs *et al.*, 1983; OMS, 1985; ATSDR, 1990; Popp *et al.*, 1994]. D'après les données disponibles, la conjugaison avec le glutathion semble prédominer chez les rats et les souris; l'hydrolyse, chez les espèces de grande taille (lapins, chiens) [Jones et Wells, 1981; Martis *et al.*, 1982; Gérin et Tardif, 1986; Tardif *et al.*, 1987].

L'oxyde d'éthylène est un substrat de l'enzyme humaine GSTθ (Hallier *et al.*, 1993; Pemble *et al.*, 1994; Hayes et Pulford, 1995). Il ne semble pas y avoir de différence *qualitative* dans le métabolisme de l'oxyde d'éthylène entre les animaux de laboratoire (c'est-à-dire les rongeurs) et l'espèce humaine. Brown *et al.* (1996) ont indiqué que, chez les souris et les rats, respectivement, environ 50 et 30 % de tous les métabolites urinaires issus de l'oxyde d'éthylène inhalé proviendraient de la conjugaison avec le glutathion. L'activité de la GSTθ diminue dans l'ordre suivant : souris > rat > espèce humaine[2]. Brown *et al.* (1996) ont signalé que l'activité spécifique de la GSTθ (utilisant comme substrat l'oxyde d'éthylène) dans le foie et les reins était plus grande chez les souris que chez les rats. L'activité spécifique de la GSTθ (mesurée avec le dichlorométhane comme substrat) dans les tissus humains semble se situer à environ 10 % de celle des souris (Reitz *et al.*, 1989; Hashmi *et al.*, 1994). Les études d'hybridation *in situ* ont montré que les différences d'activité enzymatique sont probablement attribuables (du moins en partie) à la différence d'expression du gène de l'enzyme chez la souris, le rat et l'espèce humaine (Mainwaring *et al.*, 1996).

Électrophile, l'oxyde d'éthylène alkyle les groupes nucléophiles des macromolécules biologiques, y compris de l'ADN et des protéines. Dans l'hémoglobine, par exemple, des adduits peuvent se former sur les résidus de la cystéine, la valine N-terminale, de même que la N^{τ}- et la N^{π}-histidine (Segerbäck, 1990). Comme l'oxyde d'éthylène se forme au cours du métabolisme de l'éthylène, constituant naturel de l'organisme, les sources endogènes ainsi qu'exogènes d'éthylène et d'oxyde d'éthylène contribuent à l'alkylation de fond des protéines telles que l'hémoglobine et l'albumine, de même que de l'ADN (Bolt, 1996). On a souvent observé dans les tissus de travailleurs professionnellement exposés à l'oxyde d'éthylène (v. IARC, 1994) des adduits de l'HEVal et l'HEHis. Les concentrations de fond de l'HEVal chez les non-fumeurs variaient de 9 à 188 pmol/g de globine (Törnqvist *et al.*, 1986, 1989; Bailey *et al.*, 1988; Hagmar *et al.*, 1991; Sarto *et al.*, 1991; Tates *et al.*, 1991, 1992; van Sittert *et al.*, 1993; van Sittert et van Vliet, 1994; Farmer *et al.*, 1996; Granath *et al.*, 1996). La liaison de l'oxyde d'éthylène à l'ADN aboutit principalement à la formation de 7-HEGua (Föst *et al.*, 1989; Li *et al.*, 1992); on a aussi identifié d'autres adduits à des concentrations beaucoup plus faibles. Dans l'ADN extrait des lymphocytes d'individus non exposés, les concentrations moyennes de fond de la 7-HEGua variaient de 2 à 8,5 pmol/mg d'ADN (Föst *et al.*, 1989; Bolt *et al.*, 1997). Bien que ces concentrations aient été semblables à celles que l'on a mesurées chez les rongeurs non exposés à l'oxyde d'éthylène (Föst *et al.*, 1989; Walker *et al.*, 1992), Wu *et al.* (1999a), ont signalé dernièrement, après avoir utilisé une technique plus sensible, que le tissu humain renferme de 10 à 15 fois plus de 7-HEGua endogène que les tissus de rongeurs.

D'une espèce de rongeur à l'autre, il existe des différences quantitatives nettes de métabolisme. La vitesse d'épuration sanguine (et d'autres tissus) de l'oxyde d'éthylène était environ 3 à 4 fois plus grande chez les souris que chez les rats; les concentrations maximales d'oxyde d'éthylène dans les muscles et le cerveau de rats et de souris étaient semblables (Brown *et al.*, 1996). L'activité de la GSTθ était supérieure dans le foie, moindre dans les reins et les testicules. Le cerveau du rat ainsi que les poumons du rat et de la souris manifestaient un peu d'activité, relativement à d'autres tissus (on n'a pas examiné l'activité enzymatique dans le cerveau de la souris)[3]. Chez les rats, les concentrations d'oxyde d'éthylène dans les testicules étaient à 20 % des concentrations observées dans les autres tissus, tandis que chez les souris, elles se trouvaient à 50 % (Brown *et al.*, 1996). Chez les souris, la demi-vie de l'élimination de la 7-HEGua de l'ADN de divers tissus (cerveau, poumons, rate, foie et testicules)

[2] Bien que l'emplacement des tumeurs chez les rats et les souris varie, le pouvoir cancérogène est généralement supérieur chez les rats.

[3] Ces résultats sont compatibles avec l'observation de tumeurs dans les poumons de souris et le cerveau de rats, si l'activité de la GSTθ est le facteur déterminant critique, mais non avec la non-observation de tumeurs dans les poumons de rats.

était de 1,5 à 3,9 fois plus courte que chez les rats (Walker *et al.*, 1992). Chez les rats comme chez les souris, on a observé une baisse réelle des réserves de glutathion après exposition aiguë à des fortes concentrations (c'est-à-dire d'au moins 300 ppm [549 mg/m^3]) d'oxyde d'éthylène (McKelvey et Zemaitis, 1986; Brown *et al.*, 1998), bien qu'il faille noter que l'on a observé des augmentations de l'incidence des tumeurs à des concentrations inférieures.

Il est probable que les effets toxicologiques associés à l'exposition à l'oxyde d'éthylène découlent principalement de l'alkylation directe de macromolécules biologiques (c'est-à-dire d'acides nucléiques et de protéines) par cette molécule. L'exposition *in vivo* à l'oxyde d'éthylène a entraîné des mutations (5 à 5,6 fois plus nombreuses) du site *Hprt* des lymphocytes T spléniques des rats et des souris (Walker *et al.*, 1997a, b). On a observé une augmentation (× 1,5) statistiquement significative ($p < 0,05$) de la fréquence de la mutation *lacI* dans les poumons de souris transgéniques exposées à 200 ppm (366 mg/m^3) [Sisk *et al.*, 1977]; la multiplication des mutations lacI dans la moelle osseuse et la rate de ces animaux (par 1,9 et 1,3, respectivement) n'était pas statistiquement différente de ce qui a été observé chez les témoins. Actuellement, la relation entre la réaction mutagène observée sur ces deux locus « indicateurs » et la cancérogénicité, propre aux espèces et aux tissus, de l'oxyde d'éthylène n'est pas évidente. L'analyse moléculaire des mutations provoquées par l'oxyde d'éthylène sur le locus *HPRT* des fibroblastes diploïdes humains exposés *in vitro* a révélé une forte proportion de délétions importantes de ce gène (Bastlová *et al.*, 1993).

Un rôle possible de la formation de 7-HEGua dans la réaction cancérogène a été l'objet de nombreuses études, cet adduit ayant été identifié chez l'espèce humaine et les animaux de laboratoire. Walker *et al.* (1992) ainsi que Wu *et al.* (1999b) ont exposé (par inhalation, 6 h/j, 5 j par semaine, pendant 4 semaines) des rats F344 et des souris B6C3F$_1$ à des concentrations d'oxyde d'éthylène semblables à celles qui avaient servi dans des dosages biologiques de la cancérogénicité avec ces souches (Lynch *et al.*, 1984a, b; Snellings *et al.*, 1984b; Garman *et al.*, 1985; Garman et Snellings, 1986; NTP, 1987). Ils ont dosé des concentrations légèrement supérieures de 7-HEGua dans les tissus (poumons, rate, cerveau, foie) des rats que dans ceux des souris; chez chaque espèce, on a dosé des concentrations semblables de l'adduit dans les poumons, la rate, le cerveau et le foie. Comme on a observé chez les rats, mais non chez les souris exposées à l'oxyde d'éthylène, une incidence plus grande de tumeurs cérébrales et, chez les souris, mais non chez les rats, une incidence plus grande de tumeurs des poumons, les résultats de Walker *et al.* (1992) et de Wu *et al.* (1999b) ne dégagent aucun rapport évident entre la *concentration globale* de 7-HEGua dans ces divers tissus et la réaction cancérogène spécifique observée. On n'a pas défini le rôle éventuel de cet adduit de l'ADN et/ou d'autres adduits de même nature attribuables à l'oxyde d'éthylène, de même que d'autres facteurs de médiation de la cancérogénicité du composé.

2.4.4 Êtres humains

2.4.4.1 Effets non néoplasiques

2.4.4.1.1 Irritation et sensibilisation

L'exposition aux vapeurs d'oxyde d'éthylène peut irriter les yeux, le nez et la gorge; cependant, les signaux d'alarme des sens sont faibles (ATSDR, 1990). Une courte exposition de travailleurs à la substance a entraîné l'irritation des muqueuses des voies respiratoires, qui a conduit à la bronchite, à l'œdème pulmonaire et, dans un cas, à l'emphysème (Thiess, 1963). On a signalé une légère irritation de la peau après contact avec des solutions aqueuses d'oxyde d'éthylène à 1 % à peine (Sexton et Henson, 1949). Les lésions de la peau se caractérisent par un œdème et un érythème, survenant de 1 à 5 h après l'exposition et suivis par la formation de vésicules. L'ampleur de la lésion dépend de la durée de contact et de la concentration à laquelle l'individu est exposé (OMS, 1985). On a aussi observé une irritation de la peau après contact avec des matières et des vêtements stérilisés à l'oxyde d'éthylène,

par exemple des pansements et des tubes chirurgicaux, des masques, des gants, des bottes, des blouses et des survêtements de chirurgien (Royce et Moore, 1955; Marx *et al.*, 1969; Hanifin, 1971; Biro *et al.*, 1974; LaDage, 1979; Bommer et Ritz, 1987; Fisher, 1988; Lerman *et al.*, 1995).

On considère l'oxyde d'éthylène comme un bon agent sensibilisant, en raison de sa forte réactivité avec divers groupes chimiques. On a observé, chez des individus exposés, des réactions d'hypersensibilité de type 1 (anaphylaxie) et de type IV (dermatite de contact). L'anaphylaxie (légère à grave) a été observée chez les patients subissant diverses formes de dialyse (p. ex., hémodialyse, dialyse péritonéale, plasmaphérèse, plaquettophérèse) utilisant de l'équipement stérilisé à l'oxyde d'éthylène (synthèse dans Bommer et Ritz, 1987). Des réactions asthmatiques peuvent survenir, seules ou en combinaison avec l'anaphylaxie; on a publié des rapports de cas d'asthme professionnel attribués à l'exposition à l'oxyde d'éthylène (Dugue *et al.*, 1991; Verraes et Michel, 1995). Les rapports attribuant la dermatite de contact à l'oxyde d'éthylène ne sont pas rares; cependant, le diagnostic clinique devrait distinguer une véritable réaction allergène des effets normalement irritants de la substance.

2.4.4.1.2 Effets sur la fonction de reproduction

Dans des études sur des préposées à la stérilisation à l'oxyde d'éthylène et dans une étude de l'exposition paternelle à ce composé, on a signalé des risques accrus d'issue fâcheuse à la grossesse, le plus souvent de fausses couches. Dans une étude, Hemminki *et al.* (1982) ont déterminé l'incidence des fausses couches chez le personnel d'un hôpital finlandais qui avait utilisé l'oxyde d'éthylène, le glutaraldéhyde et le formaldéhyde pour la stérilisation des instruments. Tout le personnel préposé à la stérilisation des hôpitaux finlandais en 1980 a fait partie de l'analyse, soit, en tout, 1 443 grossesses (545 travailleuses exposées durant la grossesse). Les mesures effectuées dans 24 hôpitaux finlandais depuis 1976 ont révélé que l'exposition moyenne sur 8 heures, pondérée dans le temps, a varié de 0,1 à 0,5 ppm (0,2 à 0,9 mg/m^3) d'oxyde d'éthylène, avec des concentrations maximales de 250 ppm (458 mg/m^3). Cependant, aucune mesure n'a été prise au cours de l'étude, et les concentrations d'oxyde d'éthylène peuvent avoir été supérieures avant 1976. L'analyse des grossesses du personnel préposé à la stérilisation selon l'emploi au moment de la conception a révélé que le taux de fausses couches était significativement ($p < 0,001$) plus grand chez les exposées (15,1 %) que chez les non-exposées (4,6 %). Lorsque l'on a analysé l'association entre l'oxyde d'éthylène et les divers agents stérilisants, seule l'exposition à l'oxyde d'éthylène au début de la grossesse a été corrélée à une fréquence accrue de fausses couches (taux corrigé de 16,1 % chez les exposées contre 7,8 % chez les non-exposées; $p < 0,01$). Les dossiers des congés d'hôpital ont révélé un phénomène semblable, avec un taux de fausses couches de 22,6 %, (significativement plus élevé que chez les témoins, $p < 0,05$), de 9,9 % et de 9,2 % chez les préposées à la stérilisation exposées à l'oxyde d'éthylène, les travailleuses non exposées et les témoins, respectivement. Dans une analyse ultérieure, on a uniquement analysé dans tous les groupes les grossesses commencées au cours d'un emploi hospitalier, les témoins étant choisis dans les mêmes hôpitaux (Hemminki *et al.*, 1983). Le taux de fausses couches est resté significativement plus élevé ($p < 0,05$) parmi les grossesses avec exposition à l'oxyde d'éthylène (20,4 %), comparativement aux témoins (11,3 %).

Rowland *et al.* (1996) ont examiné l'incidence des fausses couches ainsi que les accouchements avant et après terme dans le contexte d'une exposition à l'oxyde d'éthylène, chez 7 000 assistantes dentaires choisies au hasard (âgées de 18 à 39 ans) et retrouvées grâce au répertoire 1987 de la profession en Californie. Pour l'analyse, on a retenu l'issue de la grossesse la plus récente, afin de maximiser la mémoire de la grossesse et de l'exposition. Mille trois cent vingt femmes ont fourni des renseignements sur leur âge et sur leur exposition à l'oxyde

d'éthylène. Trente-deux ont signalé avoir été exposées à l'oxyde d'éthylène au cours de la grossesse; on ne disposait pas de mesures quantitatives ou de précisions sur le moment de l'exposition au cours de la grossesse. Le risque relatif, corrigé en fonction de l'âge, de fausse couche chez les femmes exposées était de 2,5 (*i.c.* à 95 % = 1,0 - 6,3); le risque relatif de naissance prématurée (21 à 37 semaines) et de grossesse prolongée (≥ 42 semaines) était de 2,7 (*i.c.* à 95 % = 0,8-8,8) et de 2,1 (*i.c.* à 95 % = 0,7-5,9), respectivement. Selon un modèle logistique, les femmes exposées à l'oxyde d'éthylène étaient 2,7 fois (*i.c.* à 95 % = 1,2-6,1) plus susceptibles, après correction pour tenir compte de leur âge, de connaître l'une des trois issues fâcheuses susmentionnées à leur grossesse. La correction de ce chiffre, pour tenir compte de l'exposition à l'oxyde nitreux résiduel, de l'emploi intense d'amalgame et du tabagisme, a donné un risque relatif de 2,1 (*i.c.* à 95 % = 0,7-5,7).

Dans la seule étude retrouvée dans laquelle a été évalué l'effet de l'exposition paternelle à l'oxyde d'éthylène sur l'issue de la reproduction, Lindbolm *et al.* (1991) ont signalé un risque significativement ($p < 0,05$) accru de fausse couche (RIA = 4,7; *i.c.* à 95 % = 1,2-18,4) chez les Finlandaises dont les partenaires avaient été exposés. En tout, l'analyse a porté sur 99 186 grossesses. L'exposition paternelle était fondée sur la nature de l'emploi et de l'industrie dans laquelle les hommes étaient employés; on ne possédait pas de données quantitatives sur l'exposition, et le nombre de fausses couches ($n = 3$) et de grossesses ($n = 10$) dans le groupe paternel des exposés était petit. L'analyse n'a pas tenu compte d'autres facteurs éventuels de confusion (tels que fausses couches antérieures, consommation d'alcool et tabagisme).

2.4.4.1.3 Effets neurologiques

Dans un certain nombre de cas, après exposition aiguë ou chronique à l'oxyde d'éthylène (les concentrations, lorsqu'elles étaient mentionnées, variaient de 4,2 à plus de 700 ppm [7,7 à > 1 281 mg/m³]), on a signalé une polynévrite sensorimotrice (Gross *et al.*, 1979; Finelli *et al.*, 1983; Kuzuhara *et al.*, 1983; Zampollo *et al.*, 1984; Schroder *et al.*, 1985; Fukushima *et al.*, 1986; Ristow et Cornelius, 1986; Crystal *et al.*, 1988). On a communément observé la résorption des symptômes après la fin de l'exposition. Dans certains cas, on a observé la lenteur anormale de la conduction de l'influx nerveux ainsi que l'engourdissement et la faiblesse des extrémités, la lenteur et la maladresse des mouvements alternants des mains, la diminution des réflexes d'étirement musculaire dans les extrémités, l'ataxie talon-tibia et la marche instable avec les jambes très écartées. Chez les individus exposés à plus de 700 ppm (1 281 mg/m³) d'oxyde d'éthylène, les biopsies des nerfs suraux ont révélé une dégénérescence des axones ainsi que de légères altérations de la gaine de myéline; les biopsies musculaires ont révélé une atrophie dégénérative (Kuzuhara *et al.*, 1983). On a observé des effets sur le SNC (p. ex., des crises) après exposition aiguë à 500 à 700 ppm (915 à 1 281 mg/m³) [Gross *et al.*, 1979; Salinas *et al.*, 1981].

L'exposition professionnelle chronique à l'oxyde d'éthylène a été associée à une baisse des résultats dans les tests neuropsychologiques (le plus souvent dans les tests d'habiletés psychomotrices) et, dans une étude, au ralentissement de la conduction de l'influx des nerfs périphériques. Cependant, dans toutes les études retrouvées, le nombre de sujets, souvent de comparabilité inconnue, était petit. Chez huit femmes ayant travaillé dans un hôpital, à proximité de stérilisateurs à l'oxyde d'éthylène ou avec ces appareils, pendant 5 à 20 ans (moyenne : 11,6 ans; concentration moyenne pondérée dans le temps, dans la zone individuelle de travail, pouvant atteindre 3 ppm [5,5 mg/m³]), les résultats de tous les tests ont été faibles et significativement moins précis dans le test de coordination oculo-manuelle ($p = 0,03$) que chez les travailleurs hospitaliers ou les membres non exposés du même syndicat, de même âge et de même sexe (Estrin *et al.*, 1987). On a observé une corrélation significative entre la baisse

des résultats du test de mesure continue de la performance et le nombre d'années d'exposition à l'oxyde d'éthylène, après prise en considération de l'âge ($r = 0,67$; $p \pm 0,05$) [Estrin *et al.*, 1987]. Par la suite, chez dix travailleuses d'hôpital ayant été exposées de façon chronique à l'oxyde d'éthylène (concentrations, dans la zone individuelle de travail, pouvant atteindre 250 ppm [458 mg/m^3]), la proportion de femmes ayant subi une réduction bilatérale des réflexes des chevilles était supérieure ($p \pm 0,05$) à la proportion des sujets ainsi touchés chez le même nombre de témoins non exposés (Estrin *et al.*, 1990). Il n'y avait aucun écart quant à l'amplitude et à la vitesse de la conduction de l'influx des nerfs suraux et péroniers ni écart significatif dans les résultats des tests neuropsychologiques de cognition exigeant des capacités verbales. Relativement aux témoins, le groupe exposé à l'oxyde d'éthylène n'a pas eu de bons résultats pour le test dit *Trails A* ($p = 0,04$), le test de barrage ($p = 0,06$) et le test informatisé de frappe avec les doigts ($p = 0,009$), qui évaluent les capacités psychomotrices. Le groupe des exposés laissait voir une mesure d'amplitude P300 significativement inférieure, du point de vue statistique, qui a été associée à une dysfonction cognitive (Estrin *et al.*, 1990).

On a examiné, dans une étude transversale de 22 magasiniers d'hôpitaux, hommes et femmes, exposés à de faibles concentrations d'oxyde d'éthylène et de 24 témoins non exposés d'hôpitaux locaux, les effets neuropsychologiques éventuellement associés à une exposition chronique (Klees *et al.*, 1990). La concentration moyenne pondérée sur 8 heures était de 4,7 ppm (8,6 mg/m^3). Significativement plus d'exposés ($n = 5$) que de témoins ($n = 1$) ($p < 0,05$) ont été jugés « malades » (par deux neuropsychologues), après une batterie de tests de dépistage visant à évaluer toute une gamme de fonctions neuropsychologiques (notamment la mémoire, les fonctions verbales, oculo-spatiales et psychomotrices) considérées comme pouvant être inhibées par l'exposition à des neurotoxiques.

2.4.4.1.4 Effets génétiques

Dans les études sur des travailleurs exposés à des concentrations d'oxyde d'éthylène d'au moins 5 ppm (9,2 mg/m^3), on a constamment signalé une augmentation de l'incidence des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes du sang périphérique (tableau 4). Les effets observés à des concentrations moindres (c'est-à-dire < 5 ppm [9,2 mg/m^3]) ont été mitigés.

On a aussi observé chez les individus exposés à des concentrations élevées d'oxyde d'éthylène (c'est-à-dire habituellement au moins 5 ppm [9,2 mg/m^3]) une augmentation significative de la fréquence des échanges de chromatides sœurs. Les études ayant porté sur des individus exposés à des concentrations inférieures (c'est-à-dire < 0,5 ppm [0,9 mg/m^3]) ont donné des résultats mitigés. Dans certaines études, on a observé l'augmentation de la fréquence des échanges de chromatides sœurs qui persistait après la fin de l'exposition. Dans un certain nombre d'études, on a observé des effets reliés à la concentration ou à la durée de l'exposition à la substance.

Dans certaines études, la fréquence des micronoyaux dans le sang périphérique a augmenté chez les travailleurs exposés à des concentrations relativement élevées (2-33 ppm [3,7-60,4 mg/m^3]) d'oxyde d'éthylène (Tates *et al.*, 1991; Ribeiro *et al.*, 1994). Cependant, dans la majorité des études comportant une exposition à des concentrations moindres, on n'a pas observé d'effet sur la fréquence des micronoyaux. Cette incohérence apparente des données pourrait refléter l'influence d'expositions maximales, des écarts dans la durée d'exposition ou l'effet du tabagisme.

Dans une étude ayant porté sur de petits groupes (c'est-à-dire $n = 4$-12 par groupe, selon le groupe d'exposition) d'hommes et de femmes non fumeurs exposés à l'oxyde d'éthylène par la stérilisation des instruments médicaux, Fuchs *et al.* (1994) ont signalé une augmentation statistiquement significative ($p < 0,05$), proportionnelle à la concentration (× 1,5 et × 2,2,

Tableau 4 Effets cytogénétiques chez les humains (modifié d'après IARC, 1994)

Nombre d'exposés (nombre de témoins)	Durée d'exposition (ans)		Concentration d'oxyde d'éthylène dans l'air (ppm)[1]		Observations cytogénétiques[2]			Référence
	Intervalle	Moyenne	Intervalle	Moyenne[4]	AC	ECS	M	
75 (0)				≤50	+	+		Abrahams (1980)
33 (0)	1–14		≤0,05–8	≤0,01[3]	(+)			Clare *et al.* (1985)
13 (emplacement I)			0,5[4]		–	–		Stolley *et al.* (1984); Galloway *et al.* (1986)
22 (emplacement II)			5–10[4]		–	+		
25–26 (emplacement III)			5–20[4]		+	+		
(171 témoins en tout)								
12 (12)			≤36			+		Garry *et al.* (1979)
14 (14)			<0,07–4,3[4]			–		Hansen *et al.* (1984)
18 (usine I)	0,5–8	3,2		<1	+	–	+[5]	Hogstedt *et al.* (1983)
10 (usine II)	0,5–8	1,7		<1	+	–		
(20 témoins en tout)								
18 (centres de stérilisation) (10)	1–8		0–2,6		+			Karelová *et al.* (1987)
14 (laboratoire – 1983) (10)	1–15		0–4		+			
11 (laboratoire – 1984) (10)	1–15		0–2,3		–			
21 (travailleurs à la production) (20)	2–17		0–3,7		+			
15 (fumeurs) (7)	0,5–10	5,7	20–123			+		Laurent *et al.* (1984)
10 (non-fumeurs) (15)	0,5–10	4,5	20–123			+		
10 (10)		3	60–69[4]		+	+		Lerda et Rizzi (1992)
9 (faible dose) (48)		4	2,7-10,9	2,7	+	–		Major *et al.* (1996)
27 (dose forte) (10)		15	2,7–82	5,5	+	+		
34 (23)		8[6]	<0,1–2,4[4]	<0,3	–	+	–	Mayer *et al.* (1991)
12	1–8	4	0,5–1		–			Pero *et al.* (1981)
5	0,8–3	1,6	5–10		+			
(11 témoins en tout)								
11 (fumeurs)			0,5–417[7]			–		Popp *et al.* (1994)
14 (non-fumeurs)			0,5–208[7]			–		
(10 témoins en tout)								
75 (22)	3–14	7	2–5[4]		+		+	Ribeiro *et al.* (1994)
56 (141)	1–10		1–40[4]		+	+		Richmond *et al.* (1985)
22 (22)	0,6–4	3	0,2–0,5[4]	0,35	(+)	+		Sarto *et al.* (1984)
19 (19)	1,5–15	6,8	3,7–20[4]	10,7	+	+		
10 (10)			0–9,3[4]	1,84		+		Sarto *et al.* (1987)

TABLEAU 4 (suite)

Nombre d'exposés (nombre de témoins)	Durée d'exposition (ans)		Concentration d'oxyde d'éthylène dans l'air (ppm)[1]		Observations cytogénétiques[2]			Référence
	Intervalle	Moyenne	Intervalle	Moyenne[4]	AC	ECS	M	
9 (27 témoins au tout)	0,5–12	5	0,025–0,38[4]				–	Sarto *et al.* (1990)
3			>0,38[5]				+[9]	
5 (10 témoins au tout)	0,1–4	2		0,025		–	–[10]	Sarto *et al.* (1991)
5	4–12	8,6	<1–4,4	0,38	+	–[10]		
32 (8 témoins au tout)		5,1	0–0,3[4]	0,04		+	–	Schulte *et al.* (1992)
11		9,5	0,13–0,3[4]	0,16		+	–	
9 (employés d'hôpital) (8)	2–6	4	20–25		+	+	–	Tates *et al.* (1991)
15 (travailleurs) (15)	3–27	12	17–33		+	+	+	
7 (7 témoins au tout)	accidentel		28–429[4]			–	–	Tates *et al.* (1995)
7	<5		<0,005–0,02			–	–	
7	>15		<0,005–0,01			–	–	
9 (faible exposition)				13[11]		–		Yager *et al.* (1983)
5 (forte exposition)				501[11]		+		
(13 témoins en tout)								
19 (35 témoins en tout)	1–5		<0,05–8	<0,05	–			van Sittert *et al.* (1985)
17	6–14		<0,05–8	<0,05	–			

[1] 1 ppm = 1,83 mg d'oxyde d'éthylène/m³.

[2] AC = aberrations chromosomiques; ECS = échange de chromatides sœurs; M = micronoyau.

[3] Calculé par extrapolation linéaire.

[4] Moyenne pondérée dans le temps (8 h).

[5] Positif pour ce qui concerne les érythroblastes et les érythrocytes polychromatiques (négatif pour ce qui concerne les lymphocytes).

[6] Nombre maximal d'années d'exposition.

[7] Concentrations maximales.

[8] Exposition aiguë aux fuites d'un stérilisateur, outre l'exposition chronique.

[9] Muqueuses nasales.

[10] Cellules buccales.

[11] Exposition cumulative moyenne sur 6 mois (mg).

respectivement), des ruptures de l'ADN monobrin dans les cellules mononucléées du sang périphérique, obtenues d'individus exposés à des concentrations de 0,1 à 0,49 mg/m³ et de 0,5 à 2,0 mg/m³ (moyenne pondérée sur 4 h), par rapport à des travailleurs exposés à des concentrations inférieures à 0,1 mg/m³. La multiplication par 1,5 des ruptures des monobrins d'ADN des cellules des travailleurs exposés à plus de 2 mg d'oxyde d'éthylène/m³ ne différait pas significativement (c'est-à-dire $p > 0,05$) du nombre observé dans les cellules de travailleurs exposés à moins de 0,1 mg/m³. Le groupe des non-fumeurs pourrait être divisé en sous-groupes possédant une sensibilité supérieure ou inférieure à l'oxyde d'éthylène.

2.4.4.1.5 Autres effets non néoplasiques

On n'a étudié qu'une gamme limitée d'autres effets non néoplasiques chez les humains exposés à l'oxyde d'éthylène. On a observé des modifications hématologiques dans un groupe de 59 femmes exposées à l'oxyde d'éthylène dégagé des appareils de stérilisation, pendant leur emploi dans 9 hôpitaux américains et 1 mexicain (Schulte *et al.*, 1995). D'après une échelle d'exposition cumulative moyenne sur 4 mois de 0, de plus de 0 à 32 ou de plus de 32 ppm-heure, respectivement, on a classé l'exposition comme nulle, faible ou élevée. Les valeurs moyennes de l'exposition moyenne pondérée sur 8 heures dans les hôpitaux des États-Unis étaient de 0,08 ppm (0,15 mg/m³) [intervalle = 0-0,55 mg/m³] et de 0,17 ppm (0,31 mg/m³) [intervalle = 0,24-0,55 mg/m³] dans les catégories d'exposition faible et élevée, respectivement; les chiffres correspondants, dans l'hôpital mexicain, étaient de 0,02 ppm (0,04 mg/m³) et de 0,54 ppm (0,99 mg/m³) [intervalle = 0,5-2,5 mg/m³], respectivement. Chez les travailleurs américains, l'hématocrite et les concentrations d'hémoglobine avaient diminué (phénomène statistiquement non significatif) dans le groupe fortement exposé, par rapport aux témoins; les valeurs étaient notablement plus faibles dans le groupe fortement exposé, par rapport au groupe faiblement exposé ($p = 0,03$ et 0,02 pour l'hémoglobine et l'hématocrite, respectivement). Par rapport aux témoins, les travailleurs américains du groupe fortement exposé présentaient une augmentation statistiquement significative ($p = 0,04$) du pourcentage de lymphocytes et une réduction ($p = 0,03$) du pourcentage de granulocytes neutrophiles dans le sang. Chez les travailleurs mexicains, on a observé une augmentation, reliée à l'exposition (mais statistiquement non significative), du pourcentage de granulocytes neutrophiles dans le sang.

Dans un groupe de 36 travailleurs masculins d'une usine d'oxyde d'éthylène, dont l'exposition moyenne pondérée sur 8 h estimée inférieure à 0,05 ppm (0,09 mg/m³), on n'a pas observé d'altérations hématologiques (van Sittert *et al.*, 1985) ni dans un groupe de 84 travailleurs masculins de la fabrication de l'oxyde d'éthylène qui étaient exposés à des concentrations estimatives de < 1 ppm (1,83 mg/m³) [Currier *et al.*, 1984].

On a évalué, dans un groupe de 55 travailleurs de cinq hôpitaux de Paris exposés à l'oxyde d'éthylène , la prévalence de l'opacité du cristallin et des cataractes (Deschamps *et al.*, 1990). Les concentrations atmosphériques d'oxyde d'éthylène variaient de 0,06 ppm (0,11 mg/m³) au cours d'une exposition de 97 min, à 39 ppm (71 mg/m³), au cours d'une exposition de 2,5 min. Les premiers résultats ont révélé une plus grande prévalence de l'opacité du cristallin chez les plus de 45 ans et, en conséquence, les comparaisons se sont bornées à ce groupe d'âge. Il n'y avait pas de différence entre la prévalence dans les groupes exposés et les non exposés (19/21 exposés; 10/16 non exposés), l'emplacement, l'importance ou le type d'opacité du cristallin. On a observé des cataractes chez 6 individus exposés (tous de plus de 45 ans, sauf un, qui avait 44 ans), tandis que le groupe témoin en était exempt ($p < 0,05$).

2.4.4.2 Cancer

À la faveur d'un certain nombre d'études épidémiologiques, on a examiné la corrélation entre l'exposition professionnelle à l'oxyde d'éthylène et divers types de cancers. On

présente, au tableau 5, un résumé de la mesure du risque de certains cancers (de l'estomac, du pancréas, du cerveau, du système hématopoïétique).

Dans une étude de cohorte ayant porté sur 709 travailleurs suédois des secteurs de la fabrication de l'oxyde d'éthylène et de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène, on a observé une augmentation de la mortalité due à la leucémie (RSM = 921; 7 morts constatées), aux cancers hématologique et lymphatique (RSM = 459; 9 morts constatées) et au cancer de l'estomac (RSM = 546; 10 morts constatées) [Hogstedt, 1988]. La surmortalité la plus grande a été observée chez les opérateurs et réparateurs employés dans une vieille usine où l'oxyde d'éthylène était synthétisé par le procédé à la chlorhydrine, de 1941 à 1947 (la plus grande partie dans un immeuble fermé), bien qu'il n'y ait pas eu de tendance quant à la durée de l'emploi (< 10 ans, > 10 ans). Les degrés d'exposition à l'oxyde d'éthylène dans toutes les installations ont été estimés comme ayant été relativement élevés dans les premières années (on estime que l'exposition moyenne a été de 14 ppm [26 mg/m^3] entre 1941 et 1947, dans l'usine employant le procédé à la chlorhydrine; cependant, on a signalé des maximums au-dessus du seuil olfactif de 400 ppm [732 mg/m^3]).

Greenberg *et al.* (1990) ont effectué une étude sur 2 174 travailleurs de 2 usines d'oxyde d'éthylène des États-Unis, sur lesquels une actualisation décennale de la cohorte, qui a exclu 278 travailleurs du secteur de la chlorhydrine, a été signalée par Teta *et al.* (1993). On a établi des comparaisons avec la population en général et les travailleurs non exposés des usines. Dans cette cohorte, on n'a pas compté de surmortalité statistiquement significative pour toute cause dans toute la cohorte; les RSM du cancer de l'estomac, du pancréas, du cerveau et du système nerveux ainsi que de la leucémie et de la leucémie aleucémique étaient respectivement de 160 (*i.c.* à 95 % = 69–315; 8 morts constatées), 61 (*i.c.* à 95 % = 17–156; 4 morts constatées), 150 (*i.c.* à 95 % = 55–327; 6 morts constatées) et 106 (*i.c.* à 95 % = 35–248; 5 morts constatées) [Teta *et al.*, 1993]. Bien que l'on n'ait observé aucun accroissement de la mortalité parmi les hommes des services les plus exposés (nombre prévu de morts non signalé), on a observé une surmortalité statistiquement significative due au cancer de l'estomac dans le groupe d'exposition intermédiaire (RSM = 364; *i.c.* à 95 % = 102–957; 4 morts constatées; une augmentation (statistiquement non significative) a également été observée dans le groupe peu exposé (RSM = 222; *i.c.* à 95 % = 61–575; 4 morts constatées). Lorsque l'on a examiné les risques reliés à la durée d'affectation, il ne s'est dégagé aucune tendance significative pour aucun cancer (leucémie, du pancréas, du cerveau ou de l'estomac), bien que la mortalité due au cancer ait été très faible partout. Cependant, le risque relatif du cancer de l'estomac (2,77; *i.c.* à 95 % = 1,11–6,93; 5 morts constatées) était significativement élevé pour ceux qui ont été exposés de 2 à 9 ans. L'analyse de 278 travailleurs de la production du secteur de l'éthylènechlorhydrine, considérés comme étant peu exposés à l'oxyde d'éthylène et par intermittence, a révélé que les RSM dus aux cancers du système digestif et du péritoine, du pancréas, du système respiratoire ainsi que du système lymphatique ou hématopoïétique étaient de 143 (*i.c.* à 95 % = 74–250; 12 morts constatées), 492 (*i.c.* à 95 % = 158–1 140; 8 morts constatées), 136 (*i.c.* à 95 % = 76–224; 15 morts constatées) et 294 (*i.c.* à 95 % = 127–580; 8 morts constatées), respectivement (Benson et Teta, 1993).

On a estimé l'exposition moyenne pondérée dans le temps sur quatre périodes et trois degrés d'intensité (faible, médian, élevé). L'exposition moyenne dans la période la plus récente était fondée sur la surveillance de l'hygiène industrielle effectuée dans les usines; dans les périodes antérieures, on l'a inférée d'après les degrés d'exposition dans des usines semblables, au cours de la période à laquelle on s'intéressait. Pour chaque travailleur, on a établi une chronologie distincte de l'exposition en fonction de l'âge, d'après les affectations du travailleur et le degré estimatif d'exposition (c'est-à-dire faible, médian, élevé).

Tableau 5 Sommaire de la mesure du risque de certains cancers (de l'estomac, du pancréas, du cerveau, hématopoïétiques) d'après les études épidémiologiques

Cancer(s)	Exposition à l'oxyde d'éthylène	Mesure du risque[1]	Référence
Estomac Syst. sanguin et lymphatique Leucémie	Travailleurs à la production (2 usines) d'oxyde d'éthylène, hommes et femmes, et préposés aux stérilisateurs d'équipements médicaux	RSM = 546 : *10* RSM = 459 : *9* RSM = 921 : *7*	Hogstedt (1988)
Estomac Leucémie	Travailleurs de la vieille usine Idem	RSM = 707 : *9* RSM = 703 : *3*	
	Actualisation, après 10 ans, concernant les hommes travaillant à la fabrication de l'oxyde d'éthylène ou l'utilisant à leur travail (à l'exclusion des travailleurs à la production de chlorhydrine) étudiée par Greenberg *et al.* (1990)		Teta *et al.* (1993)
Estomac Pancréas Cerveau et système nerveux Leucémie et l. aleucémique	Toute la cohorte Idem Idem Idem	RSM = 160 (i.c. à 95 % = 69–315) : *8* RSM = 61 (i.c. à 95 % = 17–156) : *4* RSM = 150 (i.c. à 95 % = 55–327) : *6* RSM = 106 (i.c. à 95 % = 35–248) : *5*	
Estomac Estomac	Sous-groupe dont l'exposition était intermédiaire Sous-groupe dont l'exposition était faible	RSM = 364 (i.c. à 95 % = 102–957) : *4** RSM = 222 (i.c. à 95 % = 61–575) : *4*	
	Hommes et femmes travaillant à la fabrication d'équipements médicaux stérilisés et à la stérilisation des épices		Steenland *et al.* (1991)
Hématopoïétiques Hématopoïétiques Lymphosarcome/réticulosarcome Lymphome non hodgkinien Hématopoïétiques	Ceux dont la première exposition remontait à plus de 20 ans Hommes seulement Idem Idem Hommes exposés depuis plus de 7 ans et dont la première exposition remontait à plus de 20 ans	RSM = 1,76 (i.c. à 95 % = 0,94–3,01) : *34* RSM = 1,55 (p = 0,05) : *27** RSM = 2,6 (p = 0,05) : *7** RSM = 2,16 : *7* RSM = 2,63 (*i.c.* à 95 % = 1,05–5,42) : *7**	
Hématopoïétiques Lymphome non hodgkinien Leucémie/l. aleucémique	Travailleurs dont l'exposition cumulative était maximale Idem Idem	RSM = 124 (*i.c.* à 95 % = 66–213) : *13* RSM = 192 (*i.c.* à 95 % = 77–395) : *7* RSM = 75 (*i.c.* à 95 % = 15–218) : *3*	Stayner *et al.* (1993)
Hématopoïétiques Hématopoïétiques Hématopoïétiques Hématopoïétiques	Idem Hommes dont l'exposition cumulative était modérée Hommes dont l'exposition cumulative était minimale Travailleurs dont la première exposition remontait à plus de 20 ans	RSM = 196 (*i.c.* à 95 % = 101–343) : *12** RSM = 143 (*i.c.* à 95 % = 62–283) : *8* RSM = 95 (*i.c.* à 95 % = 26–243) : *4* RSM = 155 (*i.c.* à 95 % = 77–277) : *11*	
Lympho-/hématopoïétiques Leucémie	H. et f. préposés à la stérilisation de l'équipement médical Idem	RSI = 1,78 (*i.c.* à 95 % = 0,65–3,88) : *6* RSI = 2,44 (*i.c.* à 95 % = 0,3–8,81) : *2*	Hagmar *et al.* (1995)
Leucémie Cerveau	Travailleurs pour qui la période de latence minimale était de 10 ans (à l'exclusion de ceux dont l'exposition cumulative était inférieure à 0,13 ppm-an)	RSI = 7,14 (*i.c.* à 95 % = 0,87–25,8) : *2* RSI = 3,80 (*i.c.* à 95 % = 0,78–11,1) : *3*	

TABLEAU 5 (suite)

Cancer(s)	Exposition à l'oxyde d'éthylène	Mesure du risque[1]	Référence
Maladie de Hodgkin Maladie de Hodgkin	Travailleurs masculins d'une usine chimique Analyse exposés/témoins tronquée des travailleurs masculins de l'usine chimique	RSI = 497 (*i.c.* à 95 % = 238–915) : *10** OR = 8,5 (*i.c.* à 95 % = 1,4–39,9) : 3[2]*	Swaen *et al.* (1996)
Leucémie Estomac	Travailleurs masculins d'usines chimiques Idem	RSM = 0,85 (*i.c.* à 95 % = 0,10–3,07) : *2* RSM = 1,38 (*i.c.* à 95 % = 0,75–2,31) : *14*	Kiesselbach *et al.* (1990)
Leucémie Estomac	H. et f. travaillant dans usines d'ox. d'éthylène ou utilisant la subst. Employés et employées d'hôpitaux	RSM = 2,25 (i.c. à 95 % = 0,47–6,59) : *3* RSM = 1,19 (i.c. à 95 % = 0,15–4,32) : *2*	Gardner *et al.* (1989)
Pancréas Cerveau et SNC Maladie de Hodgkin	Hommes d'usines de l'industrie pétrolière	RSM = 377 (i.c. à 95 % = 76–1 102) : *3* RSM = 285 (i.c. à 95 % = 32–1 030) : *2* RSM = 570 (i.c. à 95 % = 64–2 058) : *2*	Morgan *et al.* (1981)
Cerveau et SNC Lympho-/hématopoïétique Lympho-/hématopoïétique Lympho-/hématopoïétique	Hommes travaillant à la production d'éthylènechlorhydrine et de propylènechlorhydrine Hommes travaillant à la production d'éthylènechlorhydrine Idem (l'analyse a englobé une période de latence de 25 ans)	RSM = 123 (i.c. à 95 % = 25–358) : *3* RSM = 129 (i.c. à 95 % = 62–238) : *10* RSM = 149 (i.c. à 95 % = 60–307) : *7* RSM = 194 (i.c. à 95 % = 71–423) : *6*	Olsen *et al.* (1997)
Hématopoïétiques Lympho-/réticulosarcome Leucémie/l. aleucémique Estomac Pancréas Hématopoïétiques Lympho-/réticulosarcome Leucémie/l. aleucémique	H. autorisés à manipuler l'ox. d'éthylène et d'autres comp. chim. Idem Idem Idem Idem Hommes autorisés à ne manipuler que l'oxyde d'éthylène Idem Idem	RSM = 250 (i.c. à 95 % = 91–545) : *6* RSM = 682 (i.c. à 95 % = 186–1 745) : *4** RSM = 193 (i.c. à 95 % = 23–699) : *2* RSM = 122 (i.c. à 95 % = 40–287) : *5* RSM = 254 (i.c. à 95 % = 52–744) : *3* RSM = 700 (*i.c.* à 95 % = 227–1 637) : *5** RSM = 1 693 (*i.c.* à 95 % = 349–4 953) : *3** RSM = 650 (i.c. à 95 % = 79–2 349) : *2*	Bisanti *et al.* (1993)
Leucémie Pancréas	H. et f. utilisant l'oxyde d'éthylène comme agent stérilisant Idem	RSM = 1,85 (p = 0,42) : *1* RSM = 3,92 (p = 0,09) : *2*	Norman *et al.* (1995)
Leucémie Lymphome non hodgkinien Estomac Pancréas Cerveau et SNC	Méta-analyse des rapports publiés entre 1979 et 1993 Actualisation des analyses de Shore *et al.*, mais y compris deux études supplémentaires	RSsM = 1,06 (i.c. à 95 % = 0,73–1,48) : *31* RSsM = 1,35 (i.c. à 95 % = 0,93–1,90) : *31* RSsM = 1,28 (i.c. à 95 % = 0,98–1,65) : *57* RSsM = 0,98 (i.c. à 95 % = 0,69–1,36) : *34* RSsM = 0,89 (i.c. à 95 % = 0,55–1,36) : *19*	Shore *et al.* (1993)
Leucémie Lymphome non hodgkinien Estomac Pancréas Cerveau		RmSM = 1,08 (i.c. à 95 % = 0,61–1,93) : *35* RmSM = 1,34 (i.c. à 95 % = 0,96–1,89) : *33* RmSM = 1,23 (i.c. à 95 % = 0,71–2,13) : *59* RmSM = 0,95 (i.c. à 95 % = 0,69–1,31) : *37* RmSM = 0,96 (i.c. à 95 % = 0,49–1,91) : *25*	Teta *et al.* (1999)

[1] Sauf indication du contraire, la valeur en italique représente le nombre de cas observés ou de mortalités observées. L'astérisque (*) montre que l'augmentation signalée est statistiquement significative.

[2] Nombre de cas exposés à l'oxyde d'éthylène.

Si cette enquête n'était pas assortie d'estimations *quantitatives* de l'exposition individuelle (celle-ci était seulement qualifiée de faible, de médiane ou d'élevée), le suivi est parmi les plus longs de toutes les études (durée moyenne du suivi : 27,2 ans; longueur moyenne de l'exposition : 5,4 ans). Les travailleurs ont été exposés à diverses autres substances chimiques (environ 26, y compris le butadiène et le benzène) [Shore *et al.*, 1993].

Dans la cohorte la plus nombreuse à être étudiée jusqu'à ce jour, Steenland *et al.* (1991) ont examiné la mortalité chez 18 254 travailleurs et travailleuses exposés à l'oxyde d'éthylène dans 14 usines de fournitures médicales stérilisées et d'épices des États-Unis. On a établi des comparaisons avec la population des États-Unis en général. Stayner *et al.* (1993) ont effectué une analyse plus détaillée des formes d'exposition de cette cohorte, en se limitant aux travailleurs de 13 des 14 usines de départ disposant d'une information convenable pour l'estimation des antécédents de l'exposition. La base de données sur laquelle ces estimations se fondent a été construite à la faveur d'enquêtes superficielles de 36 entreprises des secteurs des fournitures médicales et des épices et d'une enquête approfondie, par échantillonnage, de 2 de ces 36 entreprises; la base de données comptait 2 350 valeurs individuelles de l'exposition moyenne pondérée dans le temps, collectées dans 18 usines entre 1976 et 1985 (Greife *et al.*, 1988). On a calculé pour chaque usine, année et degré d'exposition la valeur moyenne de cette dernière. Les degrés d'exposition se fondaient sur le regroupement de tous les emplois échantillonnés dans huit catégories possédant un potentiel semblable d'exposition. On a utilisé un modèle de régression fondé sur l'hygiène industrielle pour estimer l'exposition à l'oxyde d'éthylène dans chaque degré d'exposition. Ce modèle a prévu des expositions à l'oxyde d'éthylène à 1,1 ppm (2,0 mg/m^3) d'après un ensemble de données de validation (46 mesures non utilisées dans le modèle), avec un écart-type de 3,7 ppm (6,8 mg/m^3) [Hornung *et al.*, 1994]. On a estimé l'exposition cumulative individuelle par intégration de la concentration estimative (en ppm) de l'oxyde d'éthylène de chaque emploi détenu, multipliée par la durée (en jours) d'occupation de l'emploi.

Dans la cohorte entière, la mortalité due au cancer hématopoïétique n'a pas augmenté. Cependant, chez les hommes, elle a augmenté un peu, mais de façon significative, tandis que chez les femmes, elle a baissé (Steenland *et al.*, 1991). Le RSM de la mortalité due à « tous les néoplasmes hématopoïétiques » dans le groupe dont l'exposition cumulative était maximale était de 124 (non statistiquement significatif; *i.c.* à 95 % = 66–213), et la tendance de l'exposition cumulative n'était pas statistiquement significative. Dans le groupe dont l'exposition cumulative était maximale, les RSM du lymphome non hodgkinien ainsi que de la leucémie et de la leucémie aleucémique étaient respectivement de 192 (*i.c.* à 95 % = 77–395) et de 75 (*i.c.* à 95 % = 15–218). La surmortalité due au cancer du rein (RSM = 322; *i.c.* à 95 % = 139–635) a été observée dans le groupe soumis à une exposition cumulative médiane; cependant, on n'a observé aucune tendance relative à l'exposition (Stayner *et al.*, 1993).

Lorsque l'on a stratifié les résultats relatifs à « tous les néoplasmes hématopoïétiques », selon le sexe, on a observé une surmortalité (RSM = 196; *i.c.* à 95 % = 101–343) chez les hommes, dans le degré maximal d'exposition, et il a semblé se dessiner une tendance positive entre les RSM et l'exposition. Lorsque l'on a stratifié les résultats relatifs à tous les travailleurs selon le temps écoulé depuis la première exposition, la plus grande surmortalité due aux « néoplasmes hématopoïétiques » a été observée chez les travailleurs dont la première exposition remontait à plus de 20 ans (RSM = 155; *i.c.* à 95 % = 77–277). L'analyse de régression a révélé un rapport très statistiquement significatif entre l'exposition cumulative à l'oxyde d'éthylène et la réponse (mortalité due à la leucémie lymphocytaire et les lymphomes non hodgkiniens combinés) [qualifiés de néoplasmes « lymphoïdes » et combinés du fait que ces néoplasmes peuvent représenter des

expressions différentes du même processus sous-jacent de morbidité]. On a aussi observé une relation marginale entre l'exposition cumulative et la mortalité due à tous les néoplasmes hématopoïétiques et aux lymphomes non hodgkiniens. Entre l'exposition cumulative et la leucémie, il existait une relation exposition/réponse positive mais non statistiquement significative. L'inclusion d'un décalage de 5 ans a renforcé la relation entre l'exposition et la réponse pour les néoplasmes « lymphoïdes »; la relation entre l'exposition cumulative et la mortalité due à tous les néoplasmes hématopoïétiques et aux lymphomes non hodgkiniens était statistiquement significative, après l'inclusion d'un décalage de 10 ans dans l'analyse. On a observé une relation négative entre l'exposition et la réponse dans le cas de l'exposition cumulative et des cancers de l'estomac, du pancréas, du cerveau et des reins (Stayner *et al.*, 1993).

Si cette étude représentait l'une des rares sur lesquelles on possédait des estimations individuelles de l'exposition cumulative, les données de surveillance sur lesquelles ces estimations se fondent se bornent à celles qui ont été collectées après 1978 (cependant, les résultats relatifs au sous-groupe de cette cohorte exposé avant 1978 étaient essentiellement identiques à ceux de la cohorte entière, donnant à croire que l'exposition peut avoir été semblable dans un cas comme dans l'autre). Cependant, l'exposition à l'oxyde d'éthylène a relativement échappé à la confusion due à une exposition concomitante à d'autres substances, aucune de ces dernières n'ayant été identifiée. Bien qu'il s'agisse de la plus considérable de toutes les études effectuées jusqu'à ce jour, la période moyenne de suivi était courte; 28 % des travailleurs avaient excédé une période de 20 années depuis la première exposition (durée moyenne du suivi : 16 ans; durée moyenne de l'exposition : 4,9 ans). À cet égard, on devrait noter que cinq des sept hommes victimes de la leucémie sont morts au cours de la période civile la plus récente, faisant correspondre à ces années une surmortalité statistiquement significative (RSM = 345; *i.c.* à 95 % = 111–806). Un suivi supplémentaire de cette cohorte est donc souhaitable. L'écart de réaction entre les hommes et les femmes, dans cette étude, ne peut pas s'expliquer uniquement d'après le sexe ratio de la population étudiée (c'est-à-dire petit nombre de femmes); de fait, une proportion plus grande de la population était constituée de femmes (55 %).

Dans une analyse ultérieure de données sur la cohorte évaluée par Steenland *et al.* (1991), dans laquelle la catégorisation des lymphomes non hodgkiniens comprenait une catégorie supplémentaire de la classification internationale des maladies, qui avait été omise de l'analyse initiale de Steenland *et al.* (c'est-à-dire la catégorie « autres néoplasmes des tissus lymphoïdes »), Wong et Trent (1993) ont signalé un accroissement de la mortalité due au lymphome non hodgkinien chez les hommes (RSM = 247; *i.c.* à 95 % = 141–402). On n'a observé aucun signe d'un rapport exposition/réponse associé à la durée d'emploi ou à la latence. De même, pour aucun des sites cancéreux examinés, on n'a observé de relation entre la mortalité et la latence ou la durée d'emploi. Même si cette étude est légèrement plus vaste que l'étude correspondante de Steenland *et al.* (1991), ses auteurs n'ont pas quantifié les estimations individuelles de la fréquence et de l'intensité d'exposition.

Le risque de cancer n'a pas augmenté de façon significative dans une cohorte de 2 170 Suédois et Suédoises exposés professionnellement à l'oxyde d'éthylène dans 2 usines d'équipements médicaux jetables (Hagmar *et al.*, 1995). Le risque de cancer lymphopoïétique et hématopoïétique était élevé (RSI = 1,78; *i.c.* à 95 % = 0,65–3,88; 6 cas observés); deux des cas observés étaient atteints de leucémie (RSI = 2,44; *i.c.* à 95 % = 0,3–8,81). Lorsqu'on a exclu de l'analyse les travailleurs dont l'exposition cumulative à l'oxyde d'éthylène était inférieure à la valeur médiane de 0,13 ppm-an, mais qu'on y a intégré une période minimale de latence de 10 ans, le risque de leucémie a augmenté (bien que de façon statistiquement non significative) [RSI = 7,14; *i.c.* à 95 % = 0,87–25,8; 2 cas observés]. Les cas de leucémie

correspondaient à une exposition cumulative légèrement plus grande à l'oxyde d'éthylène que celle de la moyenne des membres de la cohorte. Dans cette étude, la concentration des adduits dans l'hémoglobine était bien corrélée au degré estimatif d'exposition (Hagmar *et al.*, 1995). C'est là l'une des seules études dans lesquelles on ait estimé cumulativement l'exposition individuelle; en outre, on a effectué la dosimétrie biologique des adduits de l'hémoglobine pour corroborer les estimations de l'exposition. L'exposition concernait principalement l'oxyde d'éthylène; accessoirement, le formiate de méthyle ou les chlorofluoroalcanes, seulement. Cependant, la durée moyenne du suivi était relativement courte (11,6 ans) et les degrés d'exposition étaient relativement faibles, chez la plupart des travailleurs, puisque moins de 200 avaient été exposés de façon cumulative à plus de 1 ppm-an.

Une étude cas/témoins emboîtée de 10 cas de la maladie de Hodgkin chez les employés masculins d'une usine de produits chimiques de Belgique a révélé un accroissement statistiquement significatif du risque relié à l'exposition à l'oxyde d'éthylène (RIA = 8,5; *i.c.* à 95 % = 1,4–39,9; 3 cas exposés) [Swaen *et al.*, 1996]. Le risque restait significativement élevé après avoir limité l'analyse aux personnes dont la durée d'exposition dépassait 10 ans. Le nombre prévu de cas était de 2,01 (RSI = 497; *i.c.* à 95 % = 238–915).

On n'a pas observé de risque accru de façon statistiquement significative de cancer du système hématopoïétique ou d'autres emplacements dans un certain nombre d'autres études épidémiologiques dans lesquelles on n'a pas estimé l'exposition individuelle et dont le nombre de cancers hématopoïétiques et autres était faible (Morgan *et al.*, 1981; Gardner *et al.*, 1989; Kiesselbach *et al.*, 1990; Olsen *et al.*, 1997). Dans l'étude de Kiesselbach *et al.* (1990), l'incidence des leucémies ou de tous les cancers hématopoïétiques n'a pas augmenté et l'on n'a pas dégagé de tendances associées à l'intensité de l'exposition, à la durée de l'exposition ou à la latence, chez 3 658 hommes de six entreprises chimiques, la durée médiane d'exposition étant de 9,6 ans. Gardner *et al.* (1989) ont signalé une légère surmortalité due à la leucémie chez les travailleurs de l'industrie chimique (3 cas observés/1,33 prévu) et un déficit chez les travailleurs hospitaliers (0 observé/0,76 prévu), bien qu'aucune de ces observations n'ait été statistiquement significative, chez 2 876 hommes et femmes de quatre compagnies qui fabriquaient ou utilisaient l'oxyde d'éthylène et de huit hôpitaux qui utilisaient des stérilisateurs à l'oxyde d'éthylène (durée moyenne du suivi non signalée). Morgan *et al.* (1981) ont observé un excès non significatif de cancers du cerveau, du cancer du pancréas et de la maladie de Hodgkin, mais un déficit de la leucémie, chez 767 hommes travaillant dans une usine d'oxyde d'éthylène. Dans la cohorte entière examinée par Olsen *et al.* (1997), on a constaté une surmortalité, statistiquement non significative, due au cancer du colon, des poumons, des reins, des tissus lymphopoïétique et hématopoïétique ainsi que d'autres tissus lymphatiques. Parmi les employés qui n'avaient participé qu'à la production de l'éthylènechlorhydrine, le RSM du cancer des tissus lymphopoïétiques et hématopoïétiques a augmenté (RSM = 149; *i.c.* à 95 % = 60–307; 7 cas observés/4,7 prévus).

Dans deux études supplémentaires de petite envergure, Bisanti *et al.* (1993) ainsi que Norman *et al.* (1995), ont observé, respectivement, un risque significativement accru de lymphosarcomes/réticulosarcomes ainsi que de cancers du sein. Dans la première enquête, le RSM du lymphosarcome/réticulosarcome était de 682 (4 morts constatées; $p < 0,05$) parmi les 1 971 travailleurs de l'industrie chimique autorisés à manutentionner l'oxyde d'éthylène entre 1938 et 1984, en Italie, par comparaison avec la population locale (durée moyenne du suivi : 9,8 ans; aucune estimation de l'exposition individuelle). Cependant, il n'y avait pas d'association avec la durée ou la latence, bien que la durée n'ait pas pu être déterminée avec précision.

Shore *et al.* (1993) ont effectué une méta-analyse des résultats de 13 études épidémiologiques publiées entre 1979 et 1993. Ils ont évalué l'ampleur et la constance (hétérogénéité) des risques relatifs de chaque étude et des études combinées, de même que toutes les tendances associées à l'intensité ou à la fréquence de l'exposition, à la durée de l'exposition ou au temps écoulé depuis la première exposition (latence), pour les cancers présentant le plus grand intérêt, c'est-à-dire les cancers du pancréas, du cerveau, de l'estomac ainsi que la leucémie et le lymphome non hodgkinien. Dans le cas de la leucémie, les RSM de chaque étude étaient hétérogènes, en raison, exclusivement, des résultats signalés par Hogstedt (1988). Le RSsM était de 1,06 (*i.c.* à 95 % = 0,73–1,48); lorsque l'on tient compte de l'hétérogénéité, le RSM était de 1,06 (*i.c.* à 95 % = 0,55–2,02) [Shore *et al.*, 1993]. Dans chaque étude, il n'y avait pas de tendance cohérente associée à la fréquence et à l'intensité de l'exposition, et aucune de ces tendances n'étaient statistiquement significatives. On n'a observé aucune tendance concernant la fréquence, l'intensité ou la durée de l'exposition à l'égard du risque de leucémie, dans aucune des études combinées; cependant, il semblait y avoir une indication que le risque augmentait avec la période de latence. Le RSsM du lymphome non hodgkinien n'a pas significativement augmenté (1,35; *i.c.* à 95 % = 0,93–1,90); le test d'hétérogénéité n'était pas statistiquement significatif. Bien que l'on ait pu examiner les risques associés à la fréquence ou à l'intensité de l'exposition à l'oxyde d'éthylène dans trois études uniquement, on n'a observé aucune tendance, dans les études individuelles comme dans les études combinées, même si l'on a précisé la tendance positive associée à l'exposition cumulative dans l'étude la plus vaste. On n'a observé aucune tendance concernant la durée de l'exposition ou la latence. Les risques relatifs de cancer de l'estomac n'étaient pas homogènes, en raison des résultats d'une étude signalée par Hogstedt (1988), dans laquelle le RSM était de 7,1. Le RSsM global du cancer de l'estomac, pour l'ensemble des études, compte tenu de cette hétérogénéité, était de 1,28 (*i.c.* à 95 % = 0,73–2,26). On n'a observé aucune tendance associée à l'intensité ou à la durée de l'exposition, à la latence ou à l'exposition cumulative. Les RSsM du cancer du pancréas (0,98; *i.c.* à 95 % = 0,69–1,36), du cerveau et du système nerveux (0,89; *i.c.* à 95 % = 0,39–2,04, compte tenu de l'hétérogénéité) et de tous les cancers (0,94; *i.c.* à 95 % = 0,88–1,01) n'ont pas augmenté, et on n'y a pas observé de tendances (Shore *et al.*, 1993). On n'a pas essayé de pondérer les études selon leur qualité, bien qu'il existât une critique narrative de chacune d'elles. Les auteurs ont aussi fait remarquer que les données sur l'exposition à l'oxyde d'éthylène étaient insatisfaisantes, dans la plupart des études, mais que l'analyse de l'exposition cumulative par Stayner *et al.* (1993) représentait un progrès notable dans l'analyse quantitative des effets de ce composé.

Teta *et al.* (1999) ont publié un compte rendu sur l'actualisation de la méta-analyse de Shore *et al.* (1993), en utilisant des méthodes et des études semblables à celles qu'ont employées Shore *et al.* (1993), mais englobant aussi les données de Hagmar *et al.* (1995) et d'Olsen *et al.* (1997). À l'instar des constatations de Shore *et al.* (1993), les RmSM du lymphome non hodgkinien, de la leucémie et du cancer du pancréas, du cerveau et de l'estomac étaient respectivement de 1,34 (*i.c.* à 95 % = 0,96–1,89), 1,08 (*i.c.* à 95 % = 0,61–1,93), 0,95 (*i.c.* à 95 % = 0,69–1,31), 0,96 (*i.c.* à 95 % = 0,49–1,91) et 1,23 (*i.c.* à 95 % = 0,71–2,13). Il n'y aurait pas eu de tendance statistiquement significative pour ce qui concerne la durée ou l'intensité de l'exposition (données non présentées). Il y aurait eu une tendance statistiquement significative ($p < 0,05$) pour ce qui concerne la latence et le cancer du cerveau, d'après quatre études (données non présentées).

3.0 ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999

3.1 LCPE 1999, 64*a*) : Environnement

L'évaluation du risque que pose pour l'environnement une substance figurant sur la liste des substances d'intérêt prioritaire se fonde sur les méthodes exposées dans Environnement Canada (1997a). L'analyse des voies d'exposition, puis la détermination du récepteur sensible servent à sélectionner les paramètres de mesure pour l'évaluation environnementale (p. ex., les effets négatifs sur la reproduction d'espèces sensibles de poissons dans une communauté). Pour chaque paramètre, on choisit une valeur estimée de l'exposition (VEE) et on détermine une valeur estimée sans effet observé (VESEO), en divisant la valeur critique de la toxicité (VCT) par un coefficient. On calcule pour chacun des paramètres de l'évaluation un quotient prudent (ou très prudent) [VEE/VESEO], afin de déterminer s'il existe ou non un éventuel risque écologique au Canada. Si ces quotients sont inférieurs à un, on peut en conclure que la substance ne pose pas de risque important pour l'environnement, et l'évaluation du risque se termine là. Si, cependant, le quotient est supérieur à un, il faut procéder, pour ce paramètre, à une analyse dans laquelle on pose des hypothèses plus réalistes et on examine la probabilité et l'ampleur des effets. Dans le deuxième cas, on tient davantage compte des causes de variabilité et d'incertitude dans l'analyse du risque.

3.1.1 Paramètres de l'évaluation

Tous les rejets signalés d'oxyde d'éthylène au Canada se font dans l'atmosphère, et l'analyse du cheminement de la substance montre que, par la suite, elle n'est pas susceptible de se retrouver en quantités notables dans d'autres milieux. On ne s'attend pas à ce que la molécule contribue, une fois dans l'atmosphère, à la formation d'ozone troposphérique ou aux changements climatiques ni qu'elle détruise la couche d'ozone. Sa demi-vie dans l'atmosphère peut varier de 38 à 382 j. Sa forte solubilité dans l'eau peut favoriser son entraînement dans les précipitations; cependant, les faits disponibles montrent que ce mécanisme d'élimination a des répercussions minimes.

Bien que les rejets dans l'eau et le sol ne soient pas chose courante, on conçoit qu'ils puissent y survenir en cas de déversement ou d'accident semblable. La substance ne devrait pas y persister, car sa constante de la loi d'Henry est élevée (12,2–19,9 $Pa \cdot m^3 \cdot mol^{-1}$), et les données expérimentales montrent qu'elle se volatilise rapidement à partir de l'eau ($t_{0,5} \times 1$ h). Bien que l'on ne connaisse pas à quelles concentrations elle se trouve dans les eaux résiduaires des usines canadiennes de fabrication et de transformation, les quantités en jeu devraient être minimes, plus particulièrement lorsque l'on tient compte de la température et de la durée de rétention dans les stations de traitement des eaux usées. Compte tenu de ces données, les concentrations en milieu aquatique devraient être négligeables; aussi considère-t-on de même les effets négatifs pour les organismes aquatiques.

Comme le principal milieu récepteur de l'oxyde d'éthylène est l'atmosphère et que les propriétés chimiques de cette substance l'amènent à y rester et à y réagir, le paramètre d'évaluation servant à la détermination de la toxicité au sens de l'alinéa 64*a*) de la LCPE 1999 portera sur les organismes exposés par l'atmosphère. L'un des effets les plus significatifs que l'on ait observés après leur exposition à l'atmosphère est le déclenchement de mutations génétiques chez les micro-organismes, les végétaux et les animaux. Parmi les autres effets observés chez les animaux de laboratoire, mentionnons la cancérogénicité, le poids réduit des reins et des surrénales, l'incidence accrue des lésions inflammatoires

des poumons, de la cavité nasale, de la trachée et de l'oreille interne ainsi qu'une baisse de poids, des changements de posture et la démyélinisation de certaines parties des tissus nerveux, la réduction du nombre de spermatozoïdes et d'autres effets négatifs pour la reproduction. En dépit des preuves éloquentes sur les effets génotoxiques et cancérogènes de l'oxyde d'éthylène (v. les sections 2.4.4.1 et 2.4.4.2), les répercussions véritables pour la faune, à l'échelle des populations, d'après ces paramètres, ne sont pas tout à fait évidentes, si l'on tient compte de la résilience des populations, du rapport entre la dose et la réponse et de la fréquence à laquelle ces effets sont provoqués. Parmi les effets observés, les effets négatifs sur la fonction de reproduction sont, à n'en pas douter, le paramètre le plus susceptible de nuire aux populations fauniques. D'autres effets peuvent se manifester à des concentrations légèrement inférieures.

3.1.2 Caractérisation du risque environnemental

3.1.2.1 Organismes terrestres

On ne possède que quelques mesures de l'oxyde d'éthylène dans le milieu ambiant au Canada. On a retrouvé des données supplémentaires limitées pour la zone urbaine de Los Angeles, en Californie (Havlicek *et al.*, 1992). Les concentrations dans l'air ambiant à Los Angeles sont susceptibles d'y être supérieures à celles auxquelles on s'attendrait dans la plupart des contextes canadiens. Los Angeles est située dans un bassin au-dessus duquel l'air peut presque stagner et contribuer à l'accumulation de fortes concentrations de polluants. Pour les besoins d'un scénario très prudent, on posera que les concentrations d'oxyde d'éthylène à Los Angeles sont comparables aux concentrations maximales que l'on peut observer au Canada. La concentration moyenne maximale sur 24 heures décelée dans l'air ambiant de la zone urbaine de Los Angeles s'est révélée être de 956 µg/m³ (*l.c.* à 95 % = 0,75–5 600 µg/m³; n = 6), en mai 1990. Cette valeur servira de VEE, pour représenter la pire concentration dans l'atmosphère au Canada.

La VEE de l'oxyde d'éthylène est donc de 956 µg/m³.

Les données toxicologiques sont très limitées, pour tous les milieux constitutifs de l'environnement. Les organismes terrestres les plus sensibles se sont révélés être les rongeurs utilisés comme animaux d'expérience, lesquels suppléeront les rongeurs sauvages du Canada. La VCT découle d'une étude de Snellings *et al.* (1982b) sur la fonction de reproduction; les effets signalés dans cette étude ont été déterminés comme représentatifs des paramètres écologiques les plus significatifs, pour ce qui concerne la possibilité d'exercer des effets négatifs sur les populations fauniques naturelles. Snellings *et al.* (1982b) ont exposé des rats Fischer 344 âgés de 3 à 4 semaines à des vapeurs d'oxyde d'éthylène à des concentrations de 10, 33 et 100 ppm (18,3, 60,4 et 183 mg/m³) 6 h/j, 5 j par semaine, puis n'ont exposé que les femelles aux mêmes concentrations, du jour 0 au jour 19 de gestation, 7 j par semaine. Les auteurs ont signalé que la concentration maximale d'exposition (183 mg/m³) s'accompagnait d'une baisse significative du nombre de ratons nés par portée. Il y avait aussi moins de sites de nidation et moins de ratons nés par site de nidation.

La VCT pour les animaux terrestres est de 183 mg/m³, d'après l'étude de Snellings *et al.* (1982b) sur le rat. Pour calculer la VESEO à partir de cette étude, on utilise un coefficient convenable. Ce coefficient tient compte du fait que la VCT se fonde sur un ensemble relativement restreint de données et que c'était la concentration maximale testée dans l'étude en question. En outre, l'étude s'est déroulée en laboratoire (non sur le terrain), on n'a appliqué aucune statistique pour déterminer si 183 mg/m³ est vraiment la concentration minimale à laquelle s'exerce un effet négatif, et l'étude n'était pas conçue pour faire cette détermination. Si l'on ajoute à cela que l'on a observé des effets moins clairement reliés à l'échelle de la population (p. ex., baisse de poids) à des concentrations légèrement plus faibles, voilà pourquoi on applique le coefficient relativement important

de 100 à la VCT, comme l'expose Environnement Canada (1997a), pour déterminer la VESEO.

La VESEO pour les organismes terrestres est donc de 1 830 µg/m³.

Le quotient très prudent se calcule par division de la VEE, de 956 µg/m³, par la VESEO, de 1 830 µg/m³.

$$\text{Quotient} = \frac{\text{VEE}}{\text{VESEO}}$$

$$= \frac{956\ \mu g/m^3}{1\ 830\ \mu g/m^3}$$

$$= 0{,}52$$

Comme le quotient très prudent est inférieur à l'unité, les risques posés par l'exposition chronique des organismes terrestres à l'oxyde d'éthylène dans l'environnement canadien devraient être minimes.

3.1.2.2 Discussion sur l'incertitude

La présente évaluation du risque environnemental fait état d'un certain nombre de causes d'incertitude. La principale est l'absence de données sur les concentrations dans le milieu ambiant canadien. Les concentrations atmosphériques mesurées que l'on a signalées dans l'évaluation proviennent de la Californie et d'un petit nombre de localités canadiennes. On préfère utiliser les concentrations mesurées dans l'air ambiant aux résultats modélisés et, bien que l'on ait choisi une VEE plus de 10 fois plus élevée que les concentrations prédites près des sources canadiennes d'après les modélisations, cette valeur représente une estimation prudente d'une concentration susceptible d'être observée dans l'atmosphère canadienne.

Au cours de l'étude bibliographique, on n'a retrouvé aucune mesure des concentrations ambiantes d'oxyde d'éthylène dans l'eau, le sol, les sédiments ou les eaux souterraines au Canada. Cela s'explique par un certain nombre de facteurs, notamment l'absence de programmes de surveillance visant à doser l'oxyde d'éthylène, de même que les propriétés physico-chimiques de la substance, qui en déterminent le devenir et le comportement et qui limitent son entrée dans les divers milieux autres que l'air ou qui en entraînent la disparition rapide si elle parvient à y pénétrer.

Une source supplémentaire d'incertitude réside dans le nombre limité de données toxicologiques relatives à des espèces de tous les milieux naturels. Idéalement, on devrait disposer de suffisamment de données représentatives d'une large gamme d'espèces de chaque milieu. Par exemple, les poissons dulçaquicoles sont uniquement représentés par le tête-de-boule et le carassin doré. De même, la base de données sur la toxicité ne renferme qu'un invertébré dulçaquicole et un invertébré marin. Cependant, comme l'atmosphère est le milieu prédominant de rejet de la substance dans l'environnement, ces lacunes ont été considérées comme admissibles, compte tenu du devenir et du comportement de l'oxyde d'éthylène dans l'environnement.

Des lacunes semblables limitent les données disponibles sur les effets sur les organismes terrestres. En outre, bien que l'on ait observé des effets mutagènes chez divers végétaux et mammifères terrestres, les répercussions à l'échelle des populations sont incertaines. Pour tenir compte de ces incertitudes, on a appliqué un coefficient relativement important à l'analyse du risque pour calculer la VESEO.

En dépit des quelques lacunes dans les données concernant les concentrations dans l'environnement et les effets de l'oxyde d'éthylène, les données que l'on possède actuellement sont considérées comme convenables pour tirer une conclusion sur le risque que présente l'oxyde d'éthylène pour l'environnement au Canada.

3.2 LCPE 1999, 64*b*) : Environnement essentiel pour la vie

La durée de vie théorique de l'oxyde d'éthylène dans l'atmosphère est suffisamment longue pour permettre à un petit pourcentage des émissions d'atteindre la stratosphère; cependant, l'oxyde d'éthylène ne se dégrade pas en intermédiaire actif et, en conséquence, ne provoque pas la destruction de la couche d'ozone. Son PCOP est considéré comme insignifiant et son PRP comme minime.

3.3 LCPE 1999, 64*c*) : Santé humaine

3.3.1 Exposition estimative de la population

L'information que l'on possède sur les concentrations dosées d'oxyde d'éthylène dans l'air, l'eau potable et les denrées alimentaires au Canada est excessivement limitée, se bornant à la détection du composé dans quelques échantillons d'air ambiant et d'air intérieur au cours d'une seule étude de surveillance.

En dépit de ces lacunes, on a mis au point des estimations déterministes des doses journalières totales d'oxyde d'éthylène qu'absorbe la population en général au Canada — principalement pour comparer la contribution relative des divers milieux — d'après : le peu de données de surveillance que l'on possède sur les concentrations dans l'air ambiant et l'air intérieur (Conor Pacific Environmental, 1998); une étude limitée des concentrations dans les denrées alimentaires au Danemark (Jensen, 1988); les concentrations présentes dans l'eau potable et l'air, prédites par le modèle de fugacité régionale ChemCAN 4, lorsque l'on a tenu compte de l'apport, par advection, des États américains limitrophes (Santé Canada, 1999a). Selon cette méthode, les doses estimatives (en $\mu g \cdot kg\text{-}mc^{-1} \cdot j^{-1}$) d'origine alimentaire excédaient les doses d'origine atmosphérique; cependant, les incertitudes entachant les estimations, particulièrement celles qui sont relatives aux denrées alimentaires (c'est-à-dire fondées sur les concentrations mesurées dans un petit nombre de produits alimentaires consommés à l'étranger et intégrant des estimations très prudentes et très incertaines de la consommation de certains produits alimentaires [épices]), discréditent ces conclusions.

En raison de ces lacunes, on insiste désormais sur l'exposition par la voie atmosphérique, qui constitue la base de la caractérisation du risque. En effet, tous les rejets des sources ponctuelles assujettis à la LCPE s'effectuent dans l'atmosphère, l'oxyde d'éthylène passe généralement dans l'atmosphère après qu'il a été rejeté dans d'autres milieux et l'on ne s'attend pas à ce qu'il s'accumule dans les sédiments ou les sols ni dans les tissus vivants, du fait de sa forte solubilité dans l'eau et de sa grande tension de vapeur.

La concentration d'oxyde d'éthylène dans l'air ambiant (c'est-à-dire $6{,}2 \times 10^{-3}$ mg/m^3) prévue par le modèle de fugacité ChemCAN a été considérée comme base de l'estimation minimale de l'exposition par inhalation. On a considéré que les concentrations moyennes tronquées dans l'air extérieur et intérieur (c'est-à-dire 0,34 et 0,17 µg/m^3, respectivement) calculées à partir de l'étude de l'exposition par plusieurs milieux, représentaient les maximums auxquels la population en général est exposée chaque jour, dans ces milieux, respectivement. L'estimation de la limite supérieure de l'exposition par inhalation, pour la population générale au Canada, s'est fondée sur les concentrations maximales dans l'air extérieur et l'air intérieur (c'est-à-dire 4,9 et 4,0 µg/m^3, respectivement) découlant de l'étude de l'exposition par plusieurs milieux (Conor Pacific Environmental, 1998). Les concentrations moyennes dans l'air ambiant d'après les prélèvements effectués à Los Angeles variaient de 0,038 à 955,7 µg/m^3 (Havlicek *et al.*, 1992).

L'exposition à l'oxyde d'éthylène dans l'air ambiant risque d'être sensiblement supérieure dans les populations vivant à proximité des sources ponctuelles. On a prévu une

concentration de 2 µg/m³ pour l'air extérieur près des hôpitaux canadiens (Environnement Canada, 1999) et floridiens (Tutt et Tilley, 1993). Pour l'air extérieur près d'une usine de stérilisation de la Floride, on a prévu une concentration de 11 µg/m³ (Tutt et Tilley, 1993). Dans l'air extérieur près d'une usine d'éthylèneglycol de l'Alberta, on a prévu une concentration maximale sur une heure de 20,1 µg/m³ (Environnement Canada, 1997b).

Les lacunes dans les données empêchent une estimation probabiliste significative de l'exposition de la population en général à l'oxyde d'éthylène dans l'atmosphère.

3.3.2 Caractérisation du danger

Vu les propriétés physico-chimiques de l'oxyde d'éthylène, la plupart des études toxicologiques ont porté sur l'inhalation, principale voie d'exposition de la population générale vivant à proximité des sources. Peu d'enquêtes ont porté sur les effets éventuels sur la santé de l'ingestion.

Les voies métaboliques de l'oxyde d'éthylène et l'élimination ultérieure de ses métabolites comportent soit l'hydrolyse, soit la conjugaison enzymatique avec le glutathion, catalysée par l'enzyme GSTθ. Le composé-mère est la toxine présumée, qui interagit directement avec l'ADN et les protéines. Les données obtenues à l'aide des animaux de laboratoire montrent de façon constante que, en partie, la conjugaison avec le glutathion est une voie de détoxication, les variations interspécifiques de la toxicité étant corrélées avec une activité spécifique plus grande de la GSTθ cytosolique chez les petites espèces (c'est-à-dire les souris par rapport aux rats). Les données que l'on possède montrent que le métabolisme de l'oxyde d'éthylène chez les humains et les animaux de laboratoire est qualitativement semblable. Des variations quantitatives sont possibles, puisque la conversion par l'hydrolyse semble prédominer chez les espèces de grande taille (comme les chiens). Le polymorphisme génétique de l'expression de la GSTθ chez les humains contribuerait à une variation intraspécifique considérable (interindividuelle) du métabolisme et, par conséquent, à la variation de la réponse au composé, ce qu'ont confirmé des études *in vitro*, bien que l'importance relative de cette voie de détoxication chez les humains soit inconnue.

3.3.2.1 Cancérogénicité

L'information pertinente pour l'évaluation de la cancérogénicité de l'oxyde d'éthylène provient d'études épidémiologiques sur des travailleurs exposés, d'essais biologiques de la cancérogenèse chez des animaux de laboratoire de même que de données connexes reliées à la génotoxicité et au métabolisme.

Si l'on a parfois signalé une augmentation de la mortalité due aux cancers du foie, du colon, du sein, de la vessie, du rein, de l'œsophage, de l'estomac, du cerveau ou du pancréas, dans les études épidémiologiques des travailleurs exposés à l'oxyde d'éthylène, les preuves ne sont pas constantes ni convaincantes.

Cependant, dans les limites de la sensibilité des études retrouvées, les preuves épidémiologiques d'une association entre l'exposition à l'oxyde d'éthylène et le cancer lymphopoïétique/hématopoïétique sont évocatrices, bien que non concluantes, d'après les critères traditionnels de la causalité, comme on l'expose plus loin (p. ex., cohérence, spécificité, rapport entre la dose et la réponse et plausibilité biologique).

Bien qu'ils n'aient pas été mentionnés dans toutes les études et qu'ils soient en général fondés sur un petit nombre de cas observés, les risques accrus de leucémie, de tous les néoplasmes hématopoïétiques (ou du lymphome non hodgkinien dans la même cohorte), de cancer lymphopoïétique/hématopoïétique ou de lymphosarcome/réticulosarcome ont été signalés chez les travailleurs d'usines de production et de stérilisation (Hogstedt, 1988), les travailleurs d'usines de fournitures médicales et d'épices stérilisées (Steenland *et al.*, 1991; Stayner *et al.*, 1993; Wong et Trent, 1993) et ceux d'usines

d'équipements médicaux jetables (Hagmar *et al.*, 1995), respectivement (tableau 5). Il est intéressant de noter que ces excès de risque se sont manifestés chez les travailleurs exposés principalement à l'oxyde d'éthylène dans la stérilisation des fournitures et de l'équipement médicaux plutôt que dans les usines de fabrication ou dans les usines où on l'utilisait et où de nombreuses autres substances auraient été présentes.

Dans les diverses cohortes industrielles, le risque de cancers lymphopoïétiques/hématopoïétiques a varié, mais, en général, moins que du simple au double. Par exemple, dans les méta-analyses, si le risque de leucémie ne s'est pas sensiblement accru (RSsM = 1,06; *i.c.* à 95 % = 0,73–1,48 ou 0,55–2,02, correction pour l'hétérogénéité), le RSsM du lymphome non hodgkinien a augmenté de façon évocatrice bien que non significative (1,35; *i.c.* à 95 % = 0,93–1,90) [Shore *et al.*, 1993]. Cependant, on devrait noter que, à la seule exception de l'enquête sur les travailleurs d'usines d'éthylène, où l'on n'a pas signalé d'augmentation des cancers hématopoïétiques (Teta *et al.*, 1993), le suivi était relativement court dans les enquêtes critiques, étant en moyenne de 11,6 ans et de 16 ans dans le cas des études plus fiables dans lesquelles on a observé des augmentations du risque — c'est-à-dire Hagmar *et al.* (1995) et Steenland *et al.* (1991). Dans l'enquête la plus importante (Steenland *et al.*, 1991; Stayner *et al.*, 1993), seulement 28 % des travailleurs avaient excédé une période de 20 années depuis la première exposition, et 5 des 7 hommes morts de leucémie avaient succombé au cours de la période civile la plus récente. Le degré limité des associations observées pourrait être due, du moins en partie, à la longueur limitée du suivi.

Dans la méta-analyse, bien que les risques associés à la fréquence ou à l'intensité de l'exposition à l'oxyde d'éthylène puissent être examinés dans seulement trois études, aucune tendance ne s'est dégagée, soit des études individuelles, soit des études combinées, même si l'on a souligné la tendance positive de l'exposition cumulative dans l'enquête la plus importante (Shore *et al.*, 1993). Dans les études individuelles ou combinées, il n'existait aucune tendance concernant la durée de l'exposition ou la latence. Cependant, dans la cohorte la plus nombreuse à avoir été examinée (plus de 18 000 travailleurs exposés principalement à l'oxyde d'éthylène), chez qui on avait caractérisé le plus en profondeur l'exposition individuelle, et seule enquête dans laquelle on avait estimé quantitativement l'exposition cumulative, l'analyse de régression a révélé une relation très significative ($p < 0,01$) entre l'exposition (à l'oxyde d'éthylène) et la réponse (mortalité due à la leucémie lymphocytaire et au lymphome non hodgkinien combinés [appelés néoplasmes « lymphoïdes »]) [Steenland *et al.*, 1991; Stayner *et al.*, 1993]. On a aussi observé une association entre l'exposition cumulative et la mortalité due à tous les néoplasmes hématopoïétiques et au lymphome non hodgkinien; la relation entre l'exposition (cumulative) et la réponse (leucémie) était positive, bien que non statistiquement significative. Digne d'intérêt, l'observation supplémentaire selon laquelle aucune des autres mesures de l'exposition (c'est-à-dire sa durée, sa moyenne et son maximum) ont permis de prédire, dans cette analyse, les cancers hématopoïétiques, ce qui conforte les résultats d'autres enquêtes. Cependant, on a peine à s'expliquer, dans le contexte de la causalité, l'incidence moindre de cancers hématopoïétiques chez les femmes, alors que chez les hommes de cette cohorte, elle a augmenté.

C'est pourquoi les études épidémiologiques qui portent sur l'association entre les cancers hématologiques et l'exposition professionnelle à l'oxyde d'éthylène répondent, en partie seulement, aux critères traditionnels de causalité, y compris la relation entre l'exposition et la réponse et la relation temporelle. Cette association est faible, bien qu'elle puisse découler d'une période de suivi insuffisante dans les études. L'observation d'un écart entre la réaction des hommes et des femmes dans l'étude de la cohorte la plus importante, assortie de l'analyse la plus approfondie de l'exposition, amène à réclamer, dans une certaine mesure, plus de cohérence.

Il est donc clair que la preuve épidémiologique de l'association entre l'exposition à l'oxyde d'éthylène et les cancers hématologiques n'est pas convaincante en soi. L'évaluation du poids de la preuve de la cancérogénicité dans les populations humaines ne devrait cependant pas être considérée isolément de la masse de données sur la cancérogénicité, la génotoxicité ainsi que sur les variations inter- et intraspécifiques du métabolisme et des réactions.

Dans un certain nombre d'études transversales, on a signalé des modifications cytogénétiques (fréquence accrue d'aberrations chromosomiques, de micronoyaux ou d'échanges de chromatides sœurs) dans les cellules du sang périphérique, principalement chez les populations de travailleurs exposés à l'oxyde d'éthylène (tableau 4). Aucune de ces études n'est convaincante comme telle, et les limites inhérentes aux enquêtes transversales les rendent moins fiables que les études de cohorte ou de cas/témoins, ce qui empêche tout lien de causalité. Néanmoins, l'observation des effets cytogénétiques chez certains groupes de travailleurs exposés à de fortes concentrations d'oxyde d'éthylène, dans les études les plus sensibles, si elle n'est pas nécessairement indicatrice d'effets nocifs chroniques pour la santé, elle procure des éléments supplémentaires d'information (quoique limitée) confirmant la capacité de l'oxyde d'éthylène d'interagir avec le génome des individus qui y sont exposés. De fait, comparativement avec d'autres substances, la cohérence relative des données, d'une étude à l'autre, est plutôt frappante, bien que, dans ce corpus, on relève des observations contradictoires, particulièrement en ce qui concerne la nature des effets clastogènes constatés à différentes périodes et à différentes expositions. Par exemple, même si elle n'est pas bien caractérisée dans les études individuelles, l'incidence accrue de modifications cytogénétiques a plutôt été observée à des expositions à l'oxyde d'éthylène au moins 5 ppm (9,2 mg/m^3), satisfaisant ainsi le critère exposition/réponse. En outre, si le nombre de sujets était relativement modeste dans certaines enquêtes, les résultats étaient constamment positifs dans les études plus sensibles (c'est-à-dire plus vastes) de populations exposées à des concentrations supérieures (c'est-à-dire avec plus de 25 sujets, comme l'étude de l'emplacement III, dans Galloway *et al.* [1986] et Stolley *et al.* [1984], le groupe exposé à la forte dose dans Mayer *et al.* [1991], Ribeiro *et al.* [1994] et Richmond *et al.* [1985]). Même si dans plusieurs des premières enquêtes (Garry *et al.*, 1979; Yager *et al.*, 1983) de taille particulièrement modeste, on discerne mal les facteurs de confusion, la fréquence des effets clastogènes était suffisamment élevée, dans certains cas, pour que ces derniers ne soient probablement pas dus à d'éventuels facteurs de confusion (Laurent, 1988). À noter aussi qu'on ne possède pas de renseignement sur les génotypes de la GSTθ dans les populations examinées par ces études.

On possède aussi des preuves écrasantes de la plausibilité biologique du pouvoir cancérogène de l'oxyde d'éthylène chez les populations humaines, d'après les résultats d'essais biologiques de la cancérogenèse et d'après d'autres études en laboratoire. On a observé, après inhalation de ce gaz, une incidence accrue de leucémies (bien qu'à cellules mononucléées) chez les rats F344 ainsi que de lymphomes chez les souris (en plus d'autres types de tumeurs chez les deux espèces) [Lynch *et al.*, 1984a, b; Snellings *et al.*, 1984b; Garman *et al.*, 1985; Garman et Snellings, 1986; NTP, 1987]. Les données que l'on possède ne sont pas suffisamment nombreuses, toutefois, pour étayer un mode plausible de déclenchement des tumeurs. Si le spectre de tumeurs provoquées chez les rats et les souris est constant (en partie), avec variations entre les espèces et les tissus dans la détoxication du composé par la voie de la GSTθ, aucune corrélation n'existe avec les adduits d'ADN auxquels on pourrait les imputer. Cependant, la génotoxicité de l'oxyde d'éthylène joue, sûrement, un rôle critique dans le déclenchement des tumeurs. Le composé est un alkylant puissant, qui s'est révélé génotoxique dans la plupart des études que l'on possède sur des animaux de laboratoire. On a observé à répétition des mutations génétiques, des altérations d'ADN et des effets cytogénétiques dans les cellules de bactéries, de rongeurs et

dans les cellules humaines exposées *in vitro* à l'oxyde d'éthylène ainsi que dans les cellules somatiques des espèces en laboratoire exposées *in vivo* à cette substance.

Il existe donc des faits qui donnent à croire, mais sans être concluants (peut-être en raison du caractère limité des études), à une association entre l'exposition à l'oxyde d'éthylène et les cancers hématologiques chez les populations professionnellement exposées. On possède une preuve plutôt solide de l'interaction de l'oxyde d'éthylène avec le génome des cellules du système circulatoire des humains professionnellement exposés et une preuve écrasante de la plausibilité biologique fondée sur la cancérogénicité et la génétoxicité de la substance chez les animaux de laboratoire. D'après ces considérations et faute de différences qualitatives dans le métabolisme entre l'espèce humaine et les animaux de laboratoire, on soupçonne fortement l'oxyde d'éthylène d'être cancérogène pour l'espèce humaine.

3.3.2.2 Mutations héritables

À défaut de données pertinentes pour l'espèce humaine, on a observé des mutations létales dominantes, des translocations héritables, des aberrations chromosomiques, des altérations de l'ADN et la formation d'adduits dans les spermatozoïdes des rongeurs, dans un certain nombre d'études sur l'exposition de rats et de souris à l'oxyde d'éthylène. D'après le rôle probable de l'alkylation de l'ADN dans la genèse des effets génotoxiques pour les cellules germinales des animaux de laboratoire exposés à l'oxyde d'éthylène et d'après l'absence de différences qualitatives dans le métabolisme de cette substance entre les humains et les animaux (y compris la formation d'adduits de l'ADN), on peut considérer l'oxyde d'éthylène comme probablement génotoxique pour les cellules germinales humaines.

3.3.2.3 Autres effets non néoplasiques

3.3.2.3.1 Effets chez les humains

Les vapeurs d'oxyde d'éthylène irritent les yeux, le nez et la gorge. Les solutions aqueuses peuvent irriter la peau, et, chez certains, l'irritation de la peau a été associée au contact avec de l'équipement et des vêtements stérilisés à l'oxyde d'éthylène. Le composé est considéré comme un agent sensibilisant efficace (Bommer et Ritz, 1987; Bousquet et Michel, 1991). On a observé des réactions d'hypersensibilité de type I (anaphylaxie) et de type IV (dermatite de contact) chez des individus exposés et des réactions anaphylactiques (bénignes à graves) chez des patients soumis à diverses formes de dialyse avec de l'équipement stérilisé à l'oxyde d'éthylène. Il peut survenir des réactions asthmatiques, seules ou combinées à des manifestations anaphylactiques, et on a constaté des cas d'asthme professionnel attribuables à l'exposition à l'oxyde d'éthylène (Dugue *et al.*, 1991; Verraes et Michel, 1995).

Les effets neurologiques (notamment neurophysiologiques, neurocomportementaux et histopathologiques) chez les travailleurs exposés à des concentrations relativement fortes d'oxyde d'éthylène sont clairement démontrés. Ils sont notamment reliés à la polynévrite sensorimotrice, aux troubles cognitifs, du langage, aux difficultés d'élocution et aux crises. On peut ajouter à cela l'engourdissement et la faiblesse des extrémités, la lenteur et la maladresse des mouvements alternatifs des mains, la réduction des réflexes d'étirement des muscles dans les extrémités, l'ataxie talon-tibia, une démarche instable, jambes écartées, la réduction des réflexes des chevilles, l'altération ou la diminution des capacités psychomotrices et le ralentissement de la conduction de l'influx des nerfs périphériques. On a souvent observé la résorption des symptômes après la fin de l'exposition. Chez les individus exposés à plus de 700 ppm (1 281 mg/m^3), les biopsies du nerf sural ont révélé la dégénérescence des axones avec de légères modifications de la gaine de myéline; les biopsies des muscles ont révélé une atrophie dégénérative (Kuzuhara *et al.*, 1983).

On considère comme limitées, au mieux, les preuves sur les effets de l'oxyde d'éthylène sur la fonction de reproduction de l'espèce humaine fournies par les études épidémiologiques, qui portent à croire, mais sans être concluantes, à un risque accru de fausses couches chez les femmes travaillant en milieu hospitalier (Hemminki *et al.*, 1982, 1983) et les assistantes dentaires (Rowland *et al.*, 1996) exposées à l'oxyde d'éthylène utilisé pour la stérilisation de l'équipement. On dispose aussi d'une seule étude sur l'augmentation du risque de fausse couche, chez les femmes dont le partenaire a pu avoir été exposé à la substance (Lindbolm *et al.*, 1991). Les résultats à cet égard sont cohérents, mais les données que l'on possède sont trop limitées pour aborder les autres critères traditionnels de causalité tels que la force et la relation dose/réponse. Pour ce qui concerne la plausibilité biologique, les données sont étayées, du moins dans une certaine mesure, par des études chez des animaux montrant que, parmi les effets non néoplasiques, les effets sur la reproduction surviennent à la concentration minimale.

Des chercheurs (Deschamps *et al.*, 1990; Schulte *et al.*, 1995) ont signalé des modifications hématologiques (p. ex., hématocrite, hémoglobine, lymphocytes, granulocytes neutrophiles) chez les travailleurs exposés à de fortes concentrations d'oxyde d'éthylène. On a observé chez un petit nombre d'employés d'hôpitaux français exposés une prévalence accrue de cataractes (Deschamps *et al.*, 1990).

3.3.2.3.2 Effets chez les animaux de laboratoire

Chez les animaux de laboratoire, l'oxyde d'éthylène est d'une toxicité aiguë modérée. Les données sur les effets non néoplasiques après exposition répétée sont quelque peu limitées, parce que, par le passé, on s'intéressait surtout au pouvoir cancérogène du composé. Cependant, dans les études disponibles, l'oxyde d'éthylène a provoqué une large gamme d'effets chez les animaux de laboratoire, notamment sur la surface de contact et sur les systèmes hématologique, reproducteur et neurologique. Les effets sur les systèmes neurologique et reproducteur surviennent aux concentrations minimales.

Pour ce qui concerne les effets neurologiques, on a observé à la concentration minimale une altération histologique des axones dans le noyau gracile du bulbe rachidien et la démyélinisation de la partie distale du faisceau gracile du bulbe rachidien de singes, après exposition prolongée (Sprinz *et al.*, 1982; Lynch *et al.*, 1984b) ainsi qu'une démarche anormale et une réduction de l'activité locomotrice, chez les souris, après exposition subchronique (Snellings *et al.*, 1984a). À des concentrations supérieures, on a observé une large gamme d'effets plus graves chez les rats, y compris une démarche maladroite ou ataxique, une paralysie et une atrophie réversibles des muscles des membres postérieurs, accompagnées, dans certains cas, de signes pathologiques d'une dégénérescence axonale des fibres myélinisées des nerfs des pattes arrière.

Chez les mâles observés au cours d'études employant des doses répétées, les effets sur la fonction de reproduction ont notamment englobé, aux concentrations inférieures, l'altération morphologique des spermatozoïdes chez les rats (Mori *et al.*, 1991), la réduction de leur nombre et de leur motilité chez les singes et, aux concentrations supérieures, la dégénérescence des tubes séminifères et la réduction du poids de l'épididyme et des testicules chez les rats. Dans les études sur la fonction de reproduction, on a observé, aux concentrations inférieures, la réduction de la taille des portées et un accroissement des pertes après la nidation, chez les rats.

L'oxyde d'éthylène est fœtotoxique, qu'il manifeste ou non de la toxicité pour les mères, à des concentrations supérieures à celles qui sont associées aux effets négatifs sur la fonction de reproduction et aux effets neurologiques, mais il est tératogène uniquement aux concentrations très élevées.

3.3.3 Analyse dose/réponse

L'inhalation est la principale voie d'exposition de la population générale à l'oxyde d'éthylène, à proximité des sources industrielles (c'est-à-dire celles dont on peut limiter les émissions en vertu de la LCPE 1999). En outre, presque toutes les données toxicologiques et épidémiologiques que l'on possède concernent les effets après exposition par cette voie. De fait, l'information sur la relation exposition/réponse après ingestion se borne à deux études (dont une très ancienne) sur des rats, dans lesquelles on a observé l'irritation de l'estomac et des lésions au foie ou des altérations histopathologiques de l'estomac chez les animaux à qui on avait administré 100 mg d'oxyde d'éthylène/kg-mc, 5 fois par semaine, pour un total de 15 doses en 21 j (Hollingsworth *et al.*, 1956) ou 7,5 mg/kg-mc, 2 fois par semaine pendant 150 semaines (Dunkelberg, 1982), respectivement. Les paragraphes suivant la présente section portent donc sur la relation exposition/réponse consécutive à l'inhalation de l'oxyde d'éthylène.

En dépit des similitudes qualitatives apparentes du métabolisme du composé chez les humains et les animaux, les variations quantitatives sont mal caractérisées. On a construit deux modèles pharmacocinétiques de l'oxyde d'éthylène et on les a vérifiés chez le rat (Hattis, 1987; Krishnan *et al.*, 1992), mais sans les extrapoler à l'espèce humaine. Même si les études ultérieures ont fourni des données qui, au bout du compte, serviront à des modèles pharmacocinétiques affinés (Brown *et al.*, 1996), on n'a pas trouvé de publication sur un modèle actualisé (y compris sur d'autres espèces).

On pense que l'oxyde d'éthylène est l'entité toxique et que les expositions à la même concentration et de même durée devraient aboutir à des manifestations équivalentes de la toxicité d'une espèce à l'autre. Cela conforte la réponse semblable que l'on a observée à des degrés identiques d'exposition au cours d'essais biologiques de la cancérogénicité chez les rats et les souris. Dans les mesures de la relation dose/réponse signalées dans le présent document, on n'a donc intégré aucune extrapolation interspécifique pour tenir compte des écarts entre la dose inhalée par rapport au poids ou à la surface du corps des humains ou des animaux.

3.3.3.1 Cancérogénicité

On considère le cancer comme le paramètre critique de mesure de la relation exposition/réponse pour la caractérisation du risque que pose l'oxyde d'éthylène[4]. On observe en effet que des tumeurs (et des mutations somatiques) surviennent à la concentration minimale. On a observé une incidence plus grande, de façon statistiquement significative, des tumeurs du cerveau à des concentrations d'à peine 60,4 mg/m^3 chez les rats; en outre, l'incidence de plusieurs types de tumeurs a augmenté, bien que de façon non significative, à 18,3 mg/m^3. Par ailleurs, la génotoxicité de l'oxyde d'éthylène, sur laquelle la preuve est constante et convaincante, joue sûrement un rôle critique dans l'apparition des tumeurs.

La quantification de la relation entre l'exposition (à l'oxyde d'éthylène) et la réponse (le cancer) se fonde sur des études avec des animaux de laboratoire, puisque le peu de données épidémiologiques que l'on possède empêche de bien prendre en considération les critères traditionnels de causalité (plus particulièrement pour ce qui concerne la longueur du suivi après les plus grandes enquêtes). En outre, les données disponibles montrent que le métabolisme et le mode d'action de l'oxyde d'éthylène chez les humains et les animaux de laboratoire ne diffèrent pas qualitativement.

Les données convenant à l'analyse de la relation exposition/réponse découlent de deux essais biologiques de la cancérogenèse chez des rats F344 (Lynch *et al.*, 1984a, b; Snellings *et al.*, 1984b; Garman *et al.*, 1985; Garman et Snellings,

[4] Cependant, dans les cas d'une exposition brève ou intermittente, on pourrait considérer comme critiques d'autres effets.

1986) et d'une étude avec des souris B6C3F$_1$ (NTP, 1987). Chez les rats F344, l'incidence des leucémies à cellules mononucléées, des endothéliomes péritonéaux et des tumeurs du cerveau a augmenté proportionnellement à la dose; chez les souris, l'incidence des carcinomes des poumons, des lymphomes malins, des adénocarcinomes utérins, des carcinomes mammaires et des carcinomes adénosquameux ainsi que des cystadénomes de la glande de Harder a augmenté.

On a calculé la concentration d'oxyde d'éthylène provoquant une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs par rapport à la concentration de fond (c'est-à-dire la CT_{05}) en ajustant d'abord le modèle pluriétagé aux données sur la relation dose/réponse (v. figure 2). Le modèle pluriétagé obéit à la relation suivante :

$$P(d) = 1 - e^{-q_0 - q_1 d - \ldots - q_k d^k}$$

où d est la dose; k, le nombre de groupes exposés dans l'étude moins 1; P(d), la probabilité que l'animal ait une tumeur à la dose d; $qi > 0$, $i = 1, \ldots, k$ sont des paramètres à estimer.

On a ajusté les modèles au moyen de GLOBAL82 (Howe et Crump, 1982), et on a calculé les CT_{05} comme étant la concentration C satisfaisant à la relation :

$$\frac{P(C) - P(0)}{1 - P(0)} = 0{,}05$$

On a appliqué à chacun des trois ajustements du modèle un test chi carré de manque d'ajustement. Le nombre de degrés de liberté de ce test est égal à k moins le nombre de q_i estimés non nuls. Si p vaut moins de 0,05, cela dénote un manque d'ajustement significatif.

On a ajusté les CT_{05} et la limite inférieure de confiance à 95 % qui y correspondait (*l.i.c.* à 95 %) pour une exposition continue, par multiplication des valeurs soit par 7/24 × 5/7 (pour l'étude signalée par Lynch *et al.* [1984a, b], dans laquelle les animaux étaient exposés 7 h/j, 7 j par semaine) ou par 6/24 × 5/7 (pour les études signalées par Snellings *et al.* [1984b], Garman *et al.* [1985], Garman et Snellings [1986] et NTP [1987], dans lesquelles les animaux étaient exposés 6 h/j, 5 j par semaine). Le tableau 6 présente les paramètres du modèle, les CT_{05} ajustés et les l.i.c. à 95 % correspondantes.

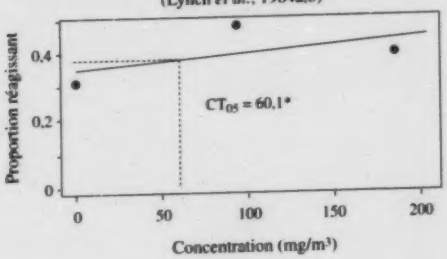
Pour ce qui concerne les tumeurs chez les rats, la caractérisation de la relation exposition/ réponse a été optimale dans l'étude signalée par Snellings *et al.* (1984b), Garman *et al.* (1985) et Garman et Snellings (1986). Le nombre de groupes exposés était maximal dans cet essai biologique, et 2 des 3 doses se trouvaient dans une plage de concentrations inférieure à celle de l'étude de Lynch *et al.* (1984a, b) [0, 18,3, 60,4 ou 183 mg/m^3 contre 0, 92 ou 183 mg/m^3]. L'intervalle entre les doses était excellent (approximativement, variation du simple au triple), les deux sexes étaient exposés, et la taille des groupes était légèrement plus grande (120 par sexe et par groupe) que dans l'essai biologique de Lynch *et al.* (1984a, b) [80 mâles par groupe].

Dans l'étude sur des rats ayant le mieux caractérisé la relation exposition/réponse (Snellings *et al.*, 1984b; Garman *et al.*, 1985; Garman et Snellings, 1986), l'intervalle des CT_{05} va de 2,2 mg/m^3 (*l.i.c.* à 95 % = 1,5 mg/m^3) dans le cas de la leucémie à cellules mononucléées [5] chez les rats F344 à 31,0 mg/m^3 (*l.i.c.* à 95 % = 16,1 mg/m^3) pour les tumeurs du cerveau. Les CT_{05} pour les tumeurs comparables, dans l'étude ayant beaucoup moins bien caractérisé la relation exposition/réponse (Lynch *et al.*, 1984a, b), étaient quelque peu supérieures (12,5-31,9 mg/m^3, respectivement).

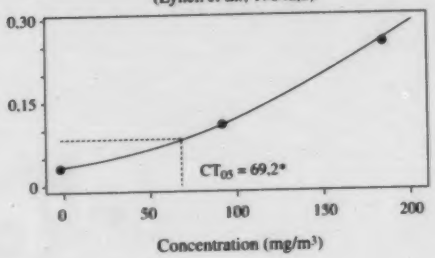
[5] Les leucémies à cellules mononucléées sont propres à la souche de rats F344. Ces tumeurs spontanées touchent principalement les vieux animaux. Leur étiologie précise, y compris la cellule d'origine, n'a pas été définitivement élucidée.

FIGURE 2 CT_{05} de l'oxyde d'éthylène

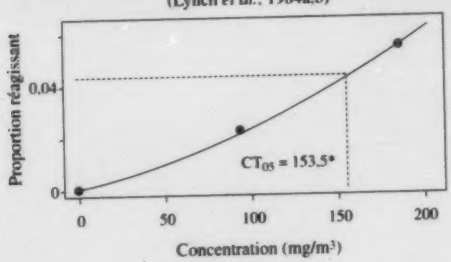
Leucémie à cellules mononucléées chez les rats mâles
(Lynch *et al.*, 1984a,b)



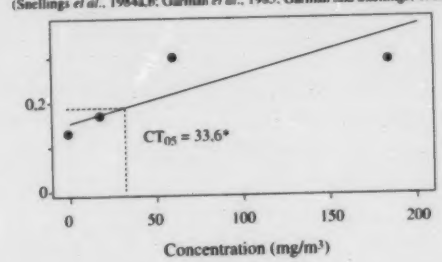
Endothéliome péritonéal chez les rats mâles
(Lynch *et al.*, 1984a,b)



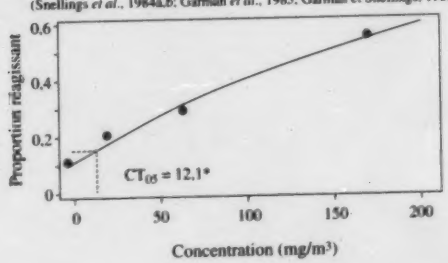
Gliome à cellules mixtes du cerveau chez les rats mâles
(Lynch *et al.*, 1984a,b)



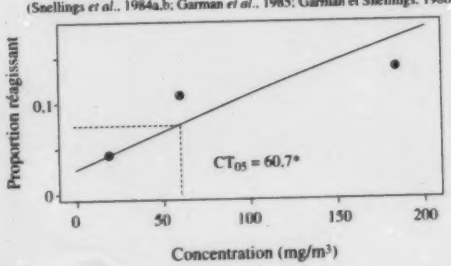
Leucémie à cellules mononucléées chez les rats mâles
(Snellings *et al.*, 1984a,b; Garman *et al.*, 1985; Garman and Snellings, 1986)



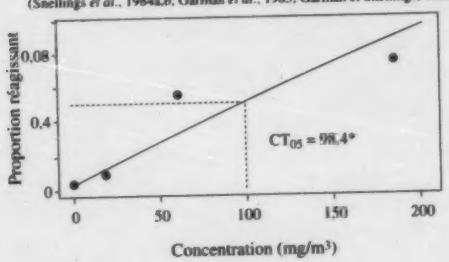
Leucémie à cellules mononucléées chez les rats femelles
(Snellings *et al.*, 1984a,b; Garman *et al.*, 1985; Garman et Snellings, 1986)



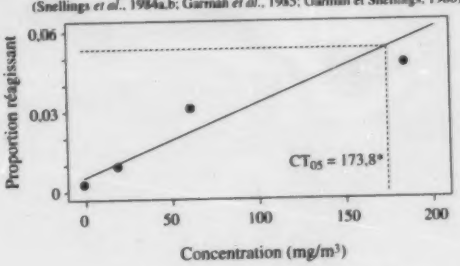
Endothéliome péritonéal chez les rats mâles
(Snellings *et al.*, 1984a,b; Garman *et al.*, 1985; Garman et Snellings, 1986)



Tumeurs primaires du cerveau chez les rats mâles
(Snellings *et al.*, 1984a,b; Garman *et al.*, 1985; Garman et Snellings, 1986)



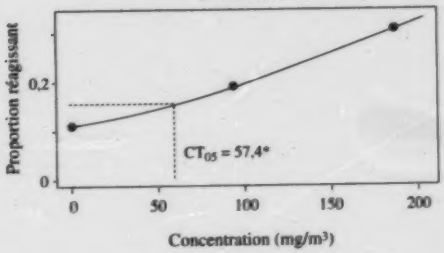
Tumeurs primaires du cerveau chez les rats femelles
(Snellings *et al.*, 1984a,b; Garman *et al.*, 1985; Garman et Snellings, 1986)



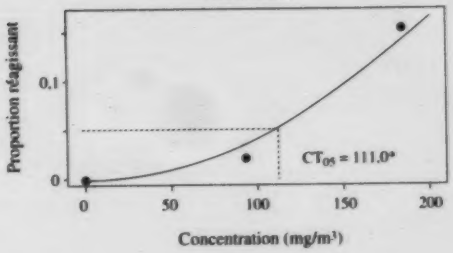
* CT_{05} non corrigée pour une exposition à la vie durant

FIGURE 2 (suite)

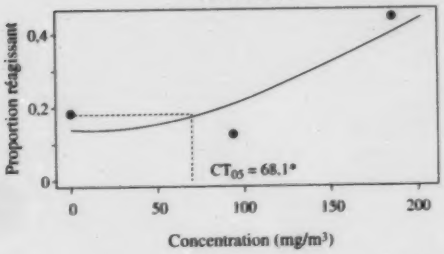
Carcinome du poumon chez les souris mâles
(NTP, 1987)



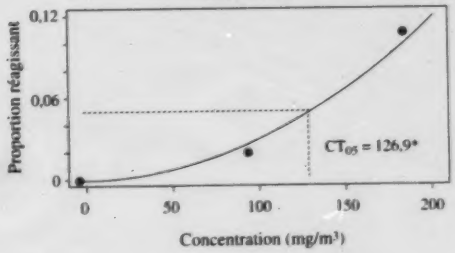
Carcinome du poumon chez les souris femelles
(NTP, 1987)



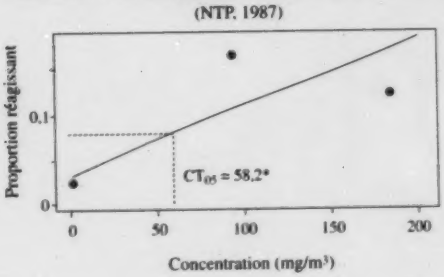
Lymphome malin chez les souris femelles
(NTP, 1987)



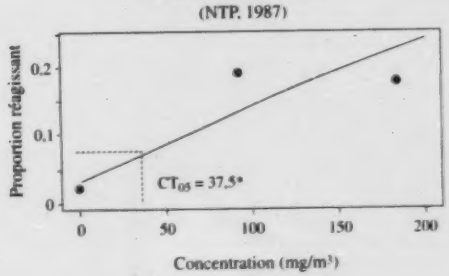
Adénocarcinome utérin chez les souris femelles
(NTP, 1987)



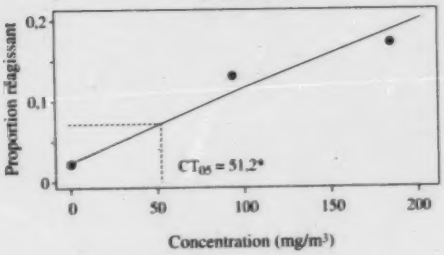
Adénocarcinome mammaire et
carcinome adénosquameux chez les souris femelles
(NTP, 1987)



Cystadénome de la glande de Harder
chez les souris mâles
(NTP, 1987)



Cystadénome de la glande de Harder
chez les souris femelles
(NTP, 1987)



* CT_{05} non corrigée pour une exposition à la vie durant

Les valeurs des CT_{05} chez les souris variaient de 6,7 mg/m³ (*l.i.c.* à 95 % = 4,2 mg/m³) dans le cas des cystadénomes de la glande de Harder, chez les mâles, à 22,7 mg/m³ (*l.i.c.* à 95 % = 11,4 mg/m³), dans le cas des adénocarcinomes utérins. À noter, cependant, que la caractérisation de la relation exposition/réponse dans l'essai biologique du NTP (1987) sur laquelle se fondent ces valeurs n'était pas optimale; on n'y comptait que deux groupes exposés et les témoins, la concentration administrée minimale ayant été de 92 mg/m³.

Pour aucune des CT_{05} modélisées, l'absence d'ajustement n'était significative ($p > 0,05$, tableau 6). Dans l'étude avec des rats ayant le mieux caractérisé la relation exposition/réponse (Snellings *et al.*, 1984b; Garman *et al.*, 1985; Garman et Snellings, 1986) et dans l'étude avec des souris (NTP, 1987), l'ajustement laissait le plus à désirer pour les lymphomes malins ainsi que, dans cette dernière, pour les adénocarcinomes mammaires et les carcinomes adénosquameux (combinés) chez les femelles ($p = 0,06$ et 0,08, respectivement).

D'après la modélisation (par le programme THC; Howe, 1995) de l'incidence des mutations *Hprt* dans les lymphocytes T des souris mâles $B6C3F_1$ (Big Blue®, transgènes *lacI*) exposées pendant 4 semaines[•] à l'oxyde d'éthylène (Walker *et al.*, 1997a), la concentration de référence associée à une augmentation de 5 % de l'incidence des mutations des cellules somatiques (en l'occurrence, du gène *Hprt*) [ajustée pour une exposition intermittente à continue] était dans l'intervalle des CT_{05} minimales chez les rats et les souris. À noter, cependant, que la caractérisation de la relation exposition/réponse dans Walker *et al.* (1997a) n'était pas optimale; même si l'on comptait trois groupes exposés et des témoins, la concentration minimale administrée était de 92 mg/m³.

Par souci d'utiliser toutes les données accessibles pour la caractérisation de la relation exposition/réponse, on a comparé les pouvoirs tumorigènes fondés sur des études d'animaux avec les risques de cancers hématologiques signalés dans les études épidémiologiques de populations exposées professionnellement à l'oxyde d'éthylène. Le protocole et les résultats de ces analyses sont présentés ailleurs (Santé Canada, 1999b). Les résultats montrent que les risques prévus, fondés sur l'issue la plus sensible chez les rats (leucémie à cellules mononucléées chez les rates F344) correspondaient aux intervalles de confiance des RSM observés pour les deux leucémies globalement et tous les néoplasmes hématopoïétiques des mâles dans l'étude de cohorte de Stayner *et al.* (1993) [c'est-à-dire la seule étude épidémiologique dans laquelle on a caractérisé l'exposition cumulative individuelle]. Cependant, les limites de cette comparaison empêchent qu'elle contribue sensiblement à la quantification du risque. Il s'agit notamment des incertitudes concernant les données épidémiologiques disponibles sur l'oxyde d'éthylène, qui empêchent la prise en considération convenable des critères traditionnels de causalité (notamment pour ce qui est de la longueur du suivi dans les enquêtes les plus sensibles). En outre, la comparaison significative directe des effets chez les animaux de laboratoire avec les effets chez l'espèce humaine est au mieux précaire, à la lumière du caractère inadéquat de l'information disponible sur les variations interspécifiques de la cinétique, du métabolisme et du mode d'action pour caractériser la concordance des sites entre les animaux et les humains, ainsi qu'à la lumière de la gamme extrêmement large des limites de confiance des RSM, dans les études épidémiologiques.

3.3.3.2 Mutations héritables

On s'est efforcé à plusieurs reprises de quantifier le risque génétique pour la descendance de personnes exposées à l'oxyde d'éthylène, l'essai

---

• La fréquence moyenne ($\times 10^{-6}$) des mutations *Hprt* était de 2,2, 3,8, 6,8 et 14,1 chez les animaux exposés à 0, 92, 183 ou 366 mg/m³, respectivement.

le plus complet étant celui de Natarajan *et al.* (1995), qui reproduit l'issue des délibérations d'un atelier international d'experts. On a entrepris cet exercice pour trouver les lacunes dans les données qui permettraient une estimation plus élaborée du risque génétique héritable de l'oxyde d'éthylène et acquérir de l'expérience dans la méthode du parallélogramme afin de mieux canaliser les efforts futurs dans ce domaine. L'issue est présentée ici, surtout à titre de comparaison avec les pouvoirs tumorigènes du cancer, pour que les mesures mises au point pour ce paramètre soient protectrices d'autres effets signalés. Cependant, elle n'atteint cet objectif qu'en partie, puisque le risque génétique calculé, sous-estimé, se fonde sur des mutations provoquées qui sont visibles et dominantes uniquement et qu'il ne prend pas en considération les mutations récessives, les mutations létales dominantes ou les translocations héritables. Les données pertinentes pour ces paramètres de mesure ont été jugées soit insuffisamment rigoureuses, soit entraînant une très petite augmentation du risque génétique réel pour la vie des descendants. L'augmentation des mutations létales dominantes chez les humains pourrait se manifester par une hausse des fausses couches, comme on le signale chez certaines employées d'hôpitaux préposées à la stérilisation (Hemminki *et al.*, 1982).

L'analyse s'est fondée sur les mutations visibles, dominantes, provoquées chez les souris, d'après une étude de Lewis *et al.* (1986), qui était conçue pour reproduire l'exposition professionnelle chez l'espèce humaine (c'est-à-dire comportant une exposition prolongée, afin d'englober toutes les étapes de la spermatogenèse). À l'aide de la méthode du parallélogramme et de données quantitatives supplémentaires sur les mutations somatiques (*Hprt* des splénocytes) chez les souris (Walker *et al.*, 1994) et chez la population humaine professionnellement exposée (*HPRT*) [Tates *et al.*, 1991], on a estimé que cette exposition, pour une année de travail (1 800 h) à 1 ppm d'oxyde d'éthylène, augmenterait de 4×10^{-4} au-dessus de la concentration de fond le risque de transmission, à la descendance, d'une maladie sur le mode dominant. À titre de comparaison avec l'estimation du pouvoir cancérogène, la concentration de référence associée à une augmentation de 5 % de cet effet serait de 46 mg/m³.[7]

Les sources cernées d'incertitude dans les estimations ont été la dose de doublement des mutations *Hprt* chez les souris, celle de doublement des mutations *HPRT* chez les humains, le taux de mutation chez les souris, le nombre de locus en jeu, le risque découlant de l'exposition des femelles, l'extrapolation de la fréquence de mutation aux états morbides dominants et l'influence possible des doses (Natarajan *et al.*, 1995). Bien que les auteurs aient tenté en quelque sorte de quantifier l'incertitude de ces sources, une telle estimation ne reflète pas l'incertitude associée à la confiance en des données limitées (peut-être non représentatives), incertitude qui pourrait être considérablement supérieure.

3.3.3.3 Autres effets non néoplasiques

3.3.3.3.1 Effets chez les humains

La relation exposition/réponses neurologiques (y compris les effets neurophysiologiques, neurocomportementaux et histopathologiques) observée chez les travailleurs exposés à l'oxyde d'éthylène n'a pas été bien caractérisée. Dans les études de cas, les concentrations signalées ont varié de 4,2 à plus de 700 ppm (7,7 à > 1 281 mg/m³) [Gross *et al.*, 1979; Salinas *et al.*, 1981; Finelli *et al.*, 1983; Kuzuhara *et al.*, 1983; Zampollo *et al.*, 1984; Schroder *et al.*, 1985; Fukushima *et al.*, 1986; Ristow et Cornelius, 1986; Crystal *et al.*, 1988]. Dans les enquêtes, la valeur moyenne pondérée dans le temps de l'exposition typique a varié de < 1 à 4,7 ppm (< 1,8 à 8,6 mg/m³), avec des maximums pouvant atteindre 250 ppm (458 mg/m³) [Estrin *et al.*,

[7] La valeur a été ajustée pour une exposition intermittente (professionnelle) à continue, mais non pour une durée de vie consacrée à la reproduction, en raison de la durée relativement courte de la spermatogenèse.

1987, 1990; Klees *et al.*, 1990]. Chez les individus exposés à plus de 700 ppm (1 281 mg/m^3), les biopsies du nerf sural ont révélé une dégénérescence axonale avec de légères altérations de la gaine de myéline et les biopsies musculaires, une atrophie dégénérative (Kuzuhara *et al.*, 1983).

Sur les autres effets possibles, chez les humains, de l'exposition à l'oxyde d'éthylène (p. ex., hématologiques, oculaires, sur la fonction de reproduction, sur le développement), les données sont limitées et elles ne permettent pas de caractériser la relation exposition/réponse.

3.3.3.3.2 Effets chez les animaux de laboratoire

Bien que l'oxyde d'éthylène ait provoqué une large gamme d'effets non néoplasiques chez les animaux de laboratoire, ceux qui surviennent aux concentrations minimales touchent les systèmes neurologique et reproducteur.

Pour ce qui concerne les effets neurologiques, on a observé une démarche anormale et une réduction de l'activité locomotrice (dans 2 des 5 essais) chez un petit nombre de souris (n = 5) après exposition subchronique à des concentrations d'oxyde d'éthylène variant de 86 à 425 mg/m^3 (Snellings *et al.*, 1984a); à la concentration maximale (425 mg/m^3), il existait des différences significatives dans les réflexes de pincement des orteils et de la queue ainsi qu'un réflexe anormal de redressement. Dans une autre étude avec des souris, cependant, nul signe clinique semblable (mais on n'a pas spécifiquement cherché à déceler d'altérations neurocomportementales) chez les animaux exposés à 50 ou 100 ppm (92 ou 183 mg/m^3) pendant 2 ans (NTP, 1987). Chez les singes, on a observé des altérations histologiques des axones, dans le noyau gracile du bulbe rachidien, et la démyélinisation de la partie distale du faisceau gracile du bulbe rachidien après une longue exposition à au moins 92 mg/m^3 (Sprinz *et al.*, 1982; Lynch *et al.*, 1984b).

Sur les testicules (fonction de reproduction), les effets toxicologiques de l'oxyde d'éthylène administré à doses répétées se manifestent à la concentration minimale, bien que, selon une étude préliminaire (invérifiable), il y ait eu réduction de la taille des portées et pertes accrues après la nidation chez les sujets F_0, à des concentrations quelque peu inférieures. On a observé des altérations de la morphologie des spermatozoïdes chez les rats (Mori *et al.*, 1991) et des modifications du nombre de spermatozoïdes et de leur motilité chez les singes (Lynch *et al.*, 1984c) après exposition à 92 mg/m^3. Chez les rats exposés à 100 ppm (183 mg/m^3) avant l'accouplement et durant la gestation, on a observé la baisse de certains paramètres de la fonction de reproduction (c'est-à-dire du nombre de ratons nés par portée, du nombre de sites de nidation par femelle) [Snellings *et al.*, 1982b]. On aurait observé (mais il n'existe pas encore de compte rendu complet de l'expérience) une réduction de la taille des portées et une augmentation des pertes après la nidation dans les générations F_0 et F_1 de rats exposés à 100 ppm (183 mg/m^3); on aurait observé les mêmes effets chez des sujets F_0 exposés à 33 ppm (60,4 mg/m^3) [Snellings, 1999].

Les effets sur le développement survenus aux concentrations minimales étaient la réduction du poids du fœtus, sans effet sur la longueur ou l'ossification du squelette, après exposition des rates à 100 ppm (183 mg/m^3) au cours de la gestation (Snellings *et al.*, 1982a); cette concentration n'a pas semblé exercer d'effets visibles sur les mères.

L'exposition chronique de rats à l'oxyde d'éthylène (Snellings *et al.*, 1984b) a réduit légèrement (sans autre précision) le gain pondéral (des femelles) à 33 ppm (60,4 mg/m^3). [Dans cette étude, on n'a observé que peu d'effets non néoplasiques.]

Chez des singes exposés pendant deux ans à au moins 92 mg d'oxyde d'éthylène/m^3 (Lynch *et al.*, 1992), la prévalence de l'opacité du cristallin a légèrement augmenté. Des effets hématologiques ont aussi été observés chez des rats, des souris et des chiens exposés pendant diverses périodes à des concentrations supérieures à celle-là (Jacobson *et al.*, 1956; Popp *et al.*, 1986; Katoh *et al.*, 1988, 1989; Fujishiro *et al.*, 1990; Mori *et al.*, 1990).

D'après les études documentées disponibles, les effets non néoplasiques de l'oxyde d'éthylène n'ont donc été observés qu'à des concentrations supérieures à celles auxquelles on a signalé, dans d'autres études, l'incidence accrue des tumeurs (c'est-à-dire que, chez le rat, on a observé ces tumeurs à 18,3 et à 60,4 mg/m^3, à peine). En outre, la génotoxicité de la substance jouerait un rôle critique dans le déclenchement des tumeurs; à cet égard, la preuve concorde et est convaincante, et le cancer est nettement le paramètre critique de mesure du rapport exposition/réponse caractérisant le risque, et les mesures de protection fondées sur ce paramètre seront efficaces contre d'autres effets signalés. Par exemple, la concentration admissible fondée sur les effets observés sur le sperme (c'est-à-dire réduction du nombre de spermatozoïdes et de la motilité de ces derniers) et sur le cerveau (c'est-à-dire dystrophie et démyélinisation des nerfs) chez des singes exposés de façon chronique (Sprinz *et al.*, 1982; Lynch *et al.*, 1984b, c; Setzer *et al.*, 1996) ou sur les effets sur la fonction de reproduction (c'est-à-dire nombre moindre de ratons par portée et de sites de nidation par femelle) observés chez les rats exposés de façon subchronique à la substance, avant et durant l'accouplement ainsi que durant la gestation (Snellings *et al.*, 1982b) serait dans la gamme des dizaines de microgrammes par mètre cube.

3.3.4 Caractérisation du risque pour la santé humaine

Dans le cas des substances telles que l'oxyde d'éthylène, lorsqu'il est fort probable que les tumeurs résultent de l'interaction directe de la substance avec le matériel génétique, on compare les estimations de l'exposition aux estimations quantitatives du pouvoir cancérogène (IPE) pour caractériser le risque et se donner des orientations dans l'établissement des priorités des mesures éventuelles à prendre (c'est-à-dire analyse des options pour réduire l'exposition) sous le régime de la LCPE.

Dans l'étude sur les rats ayant caractérisé de façon optimale le rapport exposition/réponse (Snellings *et al.*, 1984b; Garman *et al.*, 1985; Garman et Snellings, 1986) et sur les souris (NTP, 1987), la CT_{05} minimale était de 2,2 mg/m^3 et elle correspondait à l'apparition de leucémies à cellules mononucléées chez les rates F344 exposées par inhalation à l'oxyde d'éthylène; la *l.i.c.* à 95 % était de 1,5 mg/m^3 (tableau 6). Les valeurs du rapport du pouvoir cancérogène aux concentrations (données extrêmement peu nombreuses) mesurées et prédites de la substance dans l'air ambiant (et intérieur) au Canada (et ailleurs) sont présentées dans le tableau ci-dessous. D'après ce dernier, la recherche d'options pour réduire l'exposition à proximité des sources ponctuelles est considérée comme très prioritaire. Cependant, il est à noter que cette conclusion se fonde sur des concentrations modélisées, tenant compte de données sur les rejets qui n'ont pas été validées par la surveillance [a]. D'après les intervalles entre les concentrations moyennes tronquées des données de la surveillance tirées d'une étude de l'exposition à plusieurs milieux effectuée au Canada, la recherche d'options visant à réduire l'exposition à l'oxyde d'éthylène est d'une priorité modérée à élevée. Mais il faut noter que cette conclusion se fonde sur la détection de la

[a] Par exemple, d'après la concentration moyenne maximale mesurée en un endroit à Los Angeles (956 µg/m^3; Havlicek *et al.*, 1992), l'IPE serait de 0,43.

Concentration d'oxyde d'éthylène	Pouvoir (CT_{95}) : [*l.i.c.* à 95 %] (2 200 µg/m³) : [1 500 µg/m³]	Rapport pouvoir/ concentration	IPE	Priorité des mesures à prendre (Santé Canada, 1994)
0,0062 µg/m³; dans l'air ambiant du sud de l'Ontario, d'après le modèle de fugacité ChemCAN	(2 200) : [1 500]	(350 000) : [240 000]	($2{,}9 \times 10^{-6}$) : [$4{,}2 \times 10^{-6}$]	(modérée) : [modérée]
0,34 µg/m³; conc. moyenne tronquée, dans l'air ambiant, d'après une étude ayant porté sur plusieurs milieux, au Canada (Santé Canada, 1999a)	(2 200) : [1 500]	(6 500) : [4 400]	($1{,}5 \times 10^{-4}$) : [$2{,}3 \times 10^{-4}$]	(modérée) : [élevée]
0,17 µg/m³; conc. moyenne tronquée, dans l'air intérieur, d'après une étude ayant porté sur plusieurs milieux, au Canada (Santé Canada, 1999a)	(2 200) : [1 500]	(13 000) : [8 800]	($7{,}7 \times 10^{-5}$) : [$1{,}1 \times 10^{-4}$]	(modérée) : [modérée]
2,12 µg/m³; moyenne journalière maximale prévue dans l'air ambiant à proximité d'hôpitaux canadiens	(2 200) : [1 500]	(1 040) : [710]	($9{,}6 \times 10^{-4}$) : [$1{,}4 \times 10^{-3}$]	(élevée) : [élevée]
4,9 µg/m³; maximum dans l'air ambiant, d'après une étude ayant porté sur plusieurs milieux, au Canada (Santé Canada, 1999a)	(2 200) : [1 500]	(450) : [310]	($2{,}2 \times 10^{-3}$) : [$3{,}2 \times 10^{-3}$]	(élevée) : [élevée]
4,0 µg/m³; maximum dans l'air intérieur, d'après une étude effectuée au Canada sur plusieurs milieux (Santé Canada, 1999a)	(2 200) : [1 500]	(550) : [375]	($1{,}8 \times 10^{-3}$) : [$2{,}7 \times 10^{-3}$]	(élevée) : [élevée]
20,1 µg/m³; maximum prévu sur une heure, au niveau du sol, dans l'air ambiant, à proximité d'une usine d'oxyde d'éthylène au Canada	(2 200) : [1 500]	(110) : [75]	($9{,}1 \times 10^{-3}$) : [$1{,}3 \times 10^{-2}$]	(élevée) : [élevée]
2 µg/m³; maximum annuel moyen prévu dans l'air ambiant, à proximité d'un hôpital de la Floride (Tutt et Tilley, 1993)	(2 200) : [1 500]	(1 100) : [750]	($9{,}1 \times 10^{-4}$) : [$1{,}3 \times 10^{-3}$]	(élevée) : [élevée]
11 µg/m³; conc. annuelle moyenne maximale prévue dans l'air ambiant, à proximité d'une installation de stérilisation de la Floride (Tutt et Tilley, 1993)	(2 200) : [1 500]	(200) : [140]	($5{,}0 \times 10^{-3}$) : [$7{,}1 \times 10^{-3}$]	(élevée) : [élevée]

TABLEAU 6 CT_{05} de l'oxyde d'éthylène

Incidence des tumeurs	CT_{05} (mg/m^3)	*l.i.c.* de la CT_{05} (mg/m^3)	χ^2	degrés de liberté	Valeur de *p*
Rats mâles exposés à 0, 92 ou 183 mg d'oxyde d'éthylène/m³, 7 h/j, 5 j par semaine (Lynch *et al.*, 1984a, b)[1]					
Incidence de la leucémie à cellules mononucléées : 24/77, 38/70, 30/76	12,5	5,1	3,5	1	0,06
Incidence des endothéliomes péritonéaux : 3/78, 9/79, 21/79	14,4	6,1	0	0	–
Incidence du gliome à cellules mixtes du cerveau : 0/76, 2/77, 5/79	31,9	18,3	0	1	1,0
Rats mâles et femelles exposés à 0, 18,3, 60,4 ou 183 mg d'oxyde d'éthylène/m³, 6 h/j, 5 j par semaine (Snellings *et al.*, 1984b; Garman *et al.*, 1985; Garman et Snellings, 1986)[2]					
Incidence de la leucémie à cellules mononucléées chez les mâles : 13/97, 9/51, 12/39, 9/30	6,0	3,1	2,2	2	0,34
Incidence de la leucémie à cellules mononucléées chez les femelles : 11/116, 11/54, 14/48, 15/26	2,2	1,5	0,58	2	0,75
Incidence des endothéliomes péritonéaux chez les mâles : 2/97, 2/51, 4/39, 4/30	10,8	5,6	0,78	2	0,68
Incidence des tumeurs primaires du cerveau chez les mâles : 1/181, 1/92, 5/85, 7/87	17,5	10,8	1,6	2	0,50
Incidence des tumeurs primaires du cerveau chez les femelles : 1/188, 1/94, 3/92, 4/80	31,0	16,1	0,45	2	0,80
Souris mâles et femelles exposées à 0, 92 ou 183 mg d'oxyde d'éthylène/m³, 6 h/j, 5 j par semaine (NTP, 1987)[2]					
Incidence du carcinome du poumon chez les mâles : 6/50, 10/50, 16/50	10,2	4,1	0	0	–
Incidence du carcinome du poumon chez les femelles : 0/49, 1/48, 7/49	19,8	10,3	0,34	2	0,84
Incidence des lymphomes malins chez les femelles : 9/49, 6/48, 22/49	12,2	6,3	3,5	1	0,06
Incidence des adénocarcinomes utérins : 0/49, 1/47, 5/47	22,7	11,4	0,07	2	0,97
Incidence des adénocarcinomes mammaires et des carcinomes adénosquameux, chez les femelles : 1/49, 8/48, 6/49	10,4	6,0	3,0	1	0,08
Incidence du cystadénome de la glande de Harder chez les mâles : 1/43, 9/44, 8/42	6,7	4,2	2,0	1	0,16
Incidence du cystadénome de la glande de Harder chez les femelles : 1/46, 6/46, 8/47	9,1	5,5	0,30	1	0,58

[1] Pour cette étude, on a multiplié les CT_{05} (et leur *l.i.c.*) par (7 heures par jour/24 heures par jour) × (5 j par semaine/7 j par semaine) afin de convertir cette exposition intermittente en une exposition continue.

[2] Pour cette étude, on a multiplié les CT_{05} (et leur *l.i.c.*) par (6 heures par jour/24 heures par jour) × (5 j par semaine/7 j par semaine) afin de convertir cette exposition intermittente en une exposition continue.

substance dans une très faible proportion des échantillons de l'étude.

3.3.5 Incertitudes et degré de confiance dans la caractérisation du risque pour la santé humaine

L'évaluation de l'exposition à l'oxyde d'éthylène est empreinte d'un fort degré d'incertitude, en raison de la rareté des données concernant les concentrations dans les milieux auxquels la population générale du Canada est actuellement exposée. Cependant, il est très probable que l'oxyde d'éthylène a été et est encore rejeté dans l'atmosphère du Canada par les usines chimiques et les stérilisateurs des hôpitaux. Il est modérément probable que ces émissions ont diminué au cours des dernières années, mais cette conclusion, qui se fonde sur la communication volontaire d'estimations des émissions, n'a pas été confirmée par une comparaison des données antérieures et des données actuelles sur les concentrations dans l'air extérieur à proximité des sources ponctuelles de rejet dans l'atmosphère. En outre, les répercussions éventuelles d'une nouvelle usine d'oxyde d'éthylène et d'éthylèneglycol, à Scotford (Alberta), sur les tendances des rejets à venir ne sont pas encore connues. Un fort degré d'incertitude entoure la gamme des concentrations d'oxyde d'éthylène dans l'atmosphère ou dans l'air à proximité des sources ponctuelles du Canada, puisque l'on n'a pas retrouvé de données pertinentes de surveillance. Les estimations figurant dans le présent rapport se limitent plutôt aux résultats de modèles non validés de fugacité et de dispersion.

On connaît très peu les concentrations d'oxyde d'éthylène dans l'air intérieur des habitations et des endroits publics du Canada. On n'y a pas trouvé d'autres sources potentielles que la fumée de tabac ambiante. Il est modérément probable que les fumeurs absorbent quotidiennement plus de ce composé que les non-fumeurs, mais on n'a pas trouvé de données sur la teneur de la fumée principale et secondaire des cigarettes canadiennes en oxyde d'éthylène. Il est modérément probable que les produits de consommation dans lesquels cette substance est intégrée au cours de la fabrication n'en rejettent pas en quantités considérables.

Il est modérément probable que l'eau potable ne contribue pas notablement à l'ingestion d'oxyde d'éthylène au Canada. Même si on n'a pas trouvé de données sur la concentration de la substance dans les eaux de surface, les eaux souterraines ou l'eau potable au Canada, l'oxyde d'éthylène n'a été décelé que très rarement dans l'eau aux États-Unis. Les propriétés physico-chimiques de la substance et le fait qu'elle soit rejetée dans l'atmosphère appuient la conclusion selon laquelle les concentrations dans l'eau au Canada seraient négligeables.

Les concentrations d'oxyde d'éthylène dans les aliments consommés au Canada sont très peu connues, puisque l'on n'a pas trouvé de données utiles sur la surveillance. Parmi toutes les sources alimentaires possibles, les épices sont les plus susceptibles d'en renfermer les concentrations maximales, puisque leur fumigation à l'oxyde d'éthylène est autorisée au Canada. La surveillance de la concentration d'oxyde d'éthylène dans les denrées alimentaires au Canada est évidemment souhaitable, pour améliorer les estimations, fondées sur des données limitées et peut-être non représentatives, des concentrations de la substance dans des denrées alimentaires importées. En outre, selon les données très incertaines sur la consommation, la nourriture pourrait être une source notable d'exposition.

On a modérément confiance dans la base de données sur la toxicité de l'oxyde d'éthylène. Si la base de données sur la toxicité non cancérogène pour les animaux de laboratoire est limitée, on estime, avec un degré élevé de confiance, que le cancer et la génotoxicité héritable surviennent aux concentrations minimales et que les mesures de gestion du risque élaborées d'après la relation entre l'exposition (à ces effets) et la réponse protégeront la population en général contre d'autres effets nocifs.

Un certain nombre d'études ont examiné le pouvoir cancérogène de l'oxyde d'éthylène pour l'être humain, la plus vaste ayant porté sur une cohorte de plus de 18 000 personnes. Cependant, les limites entourant ces enquêtes empêchent de prendre convenablement en considération les critères traditionnels de causalité (particulièrement pour ce qui concerne la longueur du suivi après les enquêtes les plus sensibles). De même, les études épidémiologiques des modifications cytogénétiques et des effets sur la fonction de reproduction dans les populations humaines ne permettent pas d'inférer une éventuelle causalité.

Même s'il est très probable que la génotoxicité de l'oxyde d'éthylène joue un rôle important dans la cancérogénicité de cette substance et que le métabolisme ainsi que le mode d'action de la substance sur l'organisme humain et celui des animaux de laboratoire ne diffèrent pas qualitativement, le mode d'action, dans le déclenchement du cancer ou des effets génotoxiques héritables, n'a pas été nettement délimité. On n'a pas non plus élucidé les éventuels écarts quantitatifs entre les humains et les animaux.

Il est impossible d'établir une comparaison directe significative du pouvoir cancérogène observé chez les animaux de laboratoire et celui qui existe chez l'espèce humaine, en raison du caractère limité de la base de données épidémiologiques, des renseignements inadéquats sur les variations interspécifiques de la cinétique, du métabolisme et du mode d'action de la molécule pour caractériser la concordance des sites entre les animaux et les êtres humains et, aussi, en raison de la gamme extrêmement large des limites de confiance des RSM dans les études épidémiologiques.

On s'interroge sur la pertinence, pour l'espèce humaine, des leucémies à cellules mononucléées chez les rats F344, puisque ce type de tumeur est propre à cette lignée de rats, qu'il se manifeste spontanément à une fréquence significative chez les vieux sujets non exposés et que son étiologie n'a pas été définitivement élucidée. Cependant, les CT_{05} des tumeurs correspondant à la deuxième valeur maximale du pouvoir cancérogène dans les études avec des rats et des souris dans lesquelles on a caractérisé de façon optimale la relation exposition/réponse et les IPE résultants ne seraient qu'environ trois fois plus grandes, et la priorité des mesures à prendre resterait la même. La *l.i.c.* à 95 % de la CT_{05} de la leucémie à cellules mononucléées des rates était de 1,5 mg/m^3, contre une estimation maximale de la vraisemblance qui est de 2,2 mg/m^3. D'après la CT_{05} maximale tirée de l'étude dans laquelle on a le mieux caractérisé la relation exposition/réponse (c'est-à-dire 31,0 mg/m^3 pour les tumeurs primaires du cerveau chez les rates F344), les IPE résultants seraient environ 14 fois moindres que ceux que l'on a calculés (dans la section 3.3.4) pour les leucémies à cellules mononucléées chez les rates F344.

3.4 Conclusions

LCPE 1999, 64*a*) : D'après les données disponibles, il est peu probable que l'oxyde d'éthylène pénètre ou pourra pénétrer dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions ayant et de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement. En conséquence, l'oxide d'éthylène n'est pas considéré comme « toxique » au sens de l'alinéa 64*a*) de la LCPE 1999.

LCPE 1999, 64*b*) : D'après les données disponibles, il est peu probable que l'oxyde d'éthylène pénètre ou pourra pénétrer dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des

conditions constituant ou de nature à constituer un danger pour l'environnement essentiel à la vie. En conséquence, l'oxyde d'éthylène n'est pas considéré comme « toxique » au sens de l'alinéa 64*b*) de la LCPE 1999.

LCPE 1999, 64*c*) : D'après les données disponibles, il a été conclu que l'oxyde d'éthylène pénètre dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions constituant ou de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines. En conséquence, l'oxyde d'éthylène est considéré comme « toxique » au sens de l'alinéa 64*c*) de la LCPE 1999. Cette démarche cadre avec l'objectif visant à réduire, chaque fois que c'est possible, l'exposition aux composés lorsqu'on ne peut pas exclure le déclenchement du cancer dû à l'interaction directe avec le matériel génétique, et elle pare à la nécessité d'établir un niveau *de minimis* arbitraire de risque pour la détermination du caractère « toxique » au sens de la LCPE 1999. D'après les données de surveillance limitées et les concentrations prévues d'oxyde d'éthylène dans l'air, on considère comme élevée la priorité chercher des options visant à réduire l'exposition, plus particulièrement à proximité des sources ponctuelles.

Conclusion générale : D'après l'évaluation critique des données pertinentes, l'oxyde d'éthylène est considéré comme « toxique » au sens de l'article 64 de la LCPE 1999.

3.5 Considérations relatives au suivi (mesures à prendre)

D'après la comparaison des données de la surveillance extrêmement limitées et les concentrations principalement prévues de l'oxyde d'éthylène dans l'air avec le pouvoir tumorigène, il est recommandé d'examiner des options pour réduire l'exposition à l'oxyde d'éthylène, particulièrement à proximité des sources ponctuelles. Il est également recommandé d'entreprendre des enquêtes supplémentaires sur l'ampleur de l'exposition des populations à proximité des sources ponctuelles, afin de contribuer aux interventions en matière de gestion des risques.

4.0 BIBLIOGRAPHIE

Abeles, F.B. et L.J. Dunn. 1985. Ethylene-enhanced ethylene oxidation in *Vicia faba*, *J. Plant Growth Regul.* 4: 123-128.

Abrahams, R.H. 1980. « Recent studies with workers exposed to ethylene oxide ». *In :* J.F. Jorkasky (éd.), *The safe use of ethylene oxide*. Proceedings of the Educational Seminar, Arlington (Va.), Health Industry Manufacturers Association, Washington (D.C.), p. 27-38 (Rapport 80-4 de l'HIMA).

Adkins, B., E.W. Van Stee, J.E. Simmons et S.L. Eustis. 1986. Oncogenic response of strain A/J mice to inhaled chemicals, *J. Toxicol. Environ. Health* 17: 311-322.

Agriculture et Agroalimentaire Canada. 1996. Information réglementaire sur les produits antiparasitaires, le gaz oxyde d'éthylène servant de fumigant et de stérilisant. Titulaire de l'homologation, Proxair Canada Inc.

ARET (Accelerated Reduction/Elimination of Toxics / Accélération de la réduction et de l'élimination des toxiques). 1999. *Leaders environnementaux 3 : Voluntary action on toxic substances*, rapport d'étape, ministère des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada.

Atkinson, R. 1986. Kinetics and mechanisms of the gas-phase reactions of the hydroxyl radical with organic compounds under atmospheric conditions, *Chem. Rev.* 86: 69-201.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 1990. *Toxicological profile for ethylene oxide*. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta (Ga.) (Tp-90-16).

Babich, H. 1985. Reproductive and carcinogenic health risks to hospital personnel from chemical exposure — A literature review, *J. Environ. Health* 48: 52-56.

Bailey, J.C., A.G.F. Brooks, C.T. Dollery, P.B. Farmer, B.J. Passingham, M.A. Sleightholm et D.W. Yates. 1988. Hydroxyethylvaline adduct formation in haemoglobin as a biological monitor of cigarette smoke intake, *Arch. Toxicol.* 62: 247-253.

Ballantine, J. 1997. Communication personnelle, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Santé Canada.

Bastlová, T., B. Andersson, B. Lambert et A. Kolman. 1993. Molecular analysis of ethylene oxide-induced mutations at the HPRT locus in human diploid fibroblasts, *Mutat. Res.* 287: 283-292.

Benson, L.O. et M.J. Teta. 1993. Mortality due to pancreatic and lymphopoietic cancers in chlorohydrin production workers, *Br. J. Ind. Med.* 50: 710-716.

Berglund, R.L., R.R. Romano et J.L. Randall. 1990. Fugitive emissions from the ethylene oxide production industry, *Environ. Prog.* 9(1): 10-17.

Berkopec, B. et A. Vidic. 1996. Ecological problems of sterilization with ethylene oxide in Slovenia, *Gefahrstoffe-Reinhaltung der Luft* 56: 73-76.

Binder, H. 1974. Ethylene oxide and chlorohydrin in tobacco and its smoke, *Fachliche Mitt. Oesterr. Tabakregie* 15: 294-301 (en allemand) [cité dans Bogyo, D.A., S.S. Lande, W.M. Meylan, P.H. Howard et J. Santodonato. 1980. *Investigation of selected potential environmental contaminants: Epoxides*, rapport technique final, Syracuse Research Corporation, New Jersey, Center for Chemical Hazards Assessment (EPA-560/11-80-005)].

Biro, L., A.A. Fisher et E. Price. 1974. Ethylene oxide burns, *Arch. Dermatol.* 110: 924-925.

Bisanti, L., M. Maggini, R. Raschetti, S. Spila Alegiani, F. Menniti Ippolito, B. Caffari, N. Segnan et A. Ponti. 1993. Cancer mortality in ethylene oxide workers, *Br. J. Ind. Med.* 50: 317-324.

Blixt, S., L. Ehrenbergh et O. Gelin. 1963. Studies of induced mutations in peas. VII. Mutation spectrum and mutation rate of different mutagenic agents, *Agri Hort. Genet.* 21: 178-216 [cité dans WHO, 1985].

Bolt, H.M. 1996. Quantification of endogenous carcinogens, the ethylene oxide paradox, *Biochem. Pharmacol.* 52(1): 1-5.

Bolt, H.M., M. Leutbecher et K. Golka. 1997. A note on the physiological background of the ethylene oxide adduct 7-(2-hydroxyethyl) guanine in DNA from human blood, *Arch. Toxicol.* 71: 719-721.

Bommer, J. et E. Ritz. 1987. Ethylene oxide as a major cause of anaphylactoid reactions in dialysis (a review), *Artif. Organs* 11: 111-117.

Bousquet, J. et F.-B. Michel. 1991. Allergy to formaldehyde and ethylene-oxide, *Clin. Rev. Allergy* 9: 357-370.

Bridié, A.L., C.J.M. Wolff et M. Winter. 1979a. BOD and COD of some petrochemicals, *Water Res.* 13: 627-630.

Bridié, A.L., C.J.M. Wolff et M. Winter. 1979b. The acute toxicity of some petrochemicals to goldfish, *Water Res.* 13: 623-626.

Brown, C.D., B.A. Wong et T.R. Fennell. 1996. *In vivo* and *in vitro* kinetics of ethylene oxide metabolism in rats and mice, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 136: 8-19.

BUA (Beratergremium für Umweltrelevante Altstoffe). 1995. *Ethylene oxide*, GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance, S. Hirzel Verlag, Stuttgart (Allemagne) (rapport 141).

Bunce, N.J. 1996. *Atmospheric properties of substances on the Priority Substances List #2 (PSL2)*, rapport à Environnement Canada, Université de Guelph, Guelph (Ont.).

Bunce, N.J. 1997. *Estimating tropospheric half-lives of chemicals in Canada: Recommendations for identifying VOCs capable of remote transport*, rapport à Environnement Canada, Université de Guelph, Guelph (Ont.).

CHA (Association canadienne des soins de santé) et Environnement Canada. 1994. *The elimination of CFCs in health care facilities*, CHA Press, Ottawa (Ont.) [ISBN 1-896151-16-7].

CIRC (Centre international de recherche sur le cancer). 1976. Cadmium, nickel, some epoxides, miscellaneous industrial chemicals and general considerations of volatile anaesthetics, *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 11: 157-167.

CIRC (Centre international de recherche sur le cancer). 1994. Some industrial chemicals, *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 60: 73-159.

Clare, M.G., B.J. Dean, G. de Jong et N.J. van Sittert. 1985. Chromosome analysis of lymphocytes from workers at an ethylene oxide plant, *Mutat. Res.* 156: 109-116.

Commission consultative auprès des ministres pour les substances d'intérêt prioritaire. 1995. *Rapport de la Commission consultative sur la deuxième liste de substances d'intérêt prioritaire dans le cadre de la LCPE*, Gouvernement du Canada, Ottawa (Ont.), 26 p.

Conor Pacific Environmental. 1998. *A report on multimedia exposures to selected PSL2 substances*, préparé par Conor Pacific Environmental (auparavant Bovar Environmental) et Maxxam Analytics Inc. pour Santé Canada, Ottawa (Ont.) [projet 741-6705; contrat (n° de dossier MAS) 025SS.H4078-6-C574].

Conviser, S. 1999. Communication personnelle datée du 28 juin 1999, utilisation de l'oxyde d'éthylène dans les stérilisateurs; émissions des hôpitaux, Allied Signal, New Jersey.

Conway, R.A., G.T. Waggy, M.H. Spiegel et R.L. Berglund. 1983. Environmental fate and effects of ethylene oxide, *Environ. Sci. Technol.* 17: 107-112.

CPI (Camford Information Services Inc.). 1997. *Ethylene oxide*, CPI Product Profiles, Don Mills (Ont.).

Crystal, H.A., H.H. Schaumburg, E. Grober, P.A. Fuld et R.B. Lipton. 1988. Cognitive impairment and sensory loss associated with chronic low-level ethylene oxide exposure, *Neurology* 38: 567-569.

CSA 1991. *Installation and ventilation of ethylene oxide sterilizers in health care facilities* (CAN/CSA-Z314.9-M89).

Currier, M.F., G.L. Carlo, P.L. Poston et W.E. Weledford. 1984. A cross sectional study of employees with potential occupational exposure to ethylene oxide, *Br. J. Ind. Med.* 41: 492-498.

De Bont, J.A.M. et R.A.J.M. Albers. 1976. Microbial metabolism of ethylene, *Antonie Van Leeuwenhoek J. Microbiol. Serol.* 42(1-2): 80.

Dellarco, V.L., W.M. Generoso, G.A. Sega, J.R. Fowle III et D. Jacobson-Kram. 1990. Review of the mutagenicity of ethylene oxide, *Environ. Mol. Mutagen.* 16: 85-103.

Deschamps, D., M. Leport, A.-M. Laurent, S. Cordier, B. Festy et F. Conso. 1990. Toxicity of ethylene oxide on the lens and on leukocytes: an epidemiological study in hospital sterilisation installations, *Br. J. Ind. Med.* 47: 308-313.

DMER et AEL (Don Mackay Environmental Research et Angus Environmental Limited). 1996. *Pathways analysis of ethylene oxide for the second Priority Substances List using fugacity modeling*, préparé pour la Division de l'évaluation des produits chimiques, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Environnement Canada. DMER, Peterborough (Ont.), et Angus Environmental Limited, Don Mills (Ont.).

Duggan, R.E., P.E. Corneliussen, M.S. Duggan, B.M. McMahon et R.J. Martin. 1983. « Pesticide residue levels in foods in the United States from July 1, 1969 to June 30, 1976 ». *In : Residue monitoring data*, publié conjointement par la Food and Drug Administration et l'Association of Official Analytical Chemists, p. 1-34 (TX571.P4 P476).

Dugue, P., C. Faraut, M. Figueredo, A. Bettendorf et J.M. Salvadori. 1991. Asthme professionnel à l'oxyde d'éthylène chez une infirmière, *Presse Méd.* 20: 1455.

Dunkelberg, H. 1981. Activité cancérogène de l'oxyde d'éthylène et de ses produits de réaction 2-chloroéthanol, 2-bromoéthanol, ethylèneglycol et diéthylèneglycol. I. Cancérogénicité de l'oxyde d'éthylène, comparativement à celle de l'oxyde de 1,2-propylène, après administration sous-cutanée à des souris, *Zentralbl. Bakteriol. Hyg., Abt. 1, Orig. B*, 174: 383-404 (en allemand) [cité dans IARC, 1994].

Dunkelberg, H. 1982. Carcinogenicity of ethylene oxide and 1,2-propylene oxide upon intragastric administration to rats, *Br. J. Cancer* 46: 924-933.

Ehrenberg, L., A. Gustafsson et U. Lundqvist. 1956. Chemically induced mutation and sterility in barley, *Acta Chem. Scand.* 10: 492-494 [cité dans U.S. EPA, 1985; WHO, 1985].

Ehrenberg, L., A. Gustafsson et U. Lundqvist. 1959. The mutagenic effects of ionizing radiations and reactive ethylene derivatives in barley, *Hereditas* 45: 351-368 [cité dans WHO, 1985].

Environnement Canada. 1985. *Ethylene oxide: Environmental and technical information for problem spills (TIPS)*, ministre d'Approvisionnements et Services Canada (ISBN 0-662-14112-1).

Environnement Canada. 1997a. *Évaluations environnementales des substances d'intérêt prioritaire conformément à la Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, Guide, version 1.0, mars 1997, Série de la protection de l'environnement, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Environnement Canada (EPS/2/CC/3F).

Environnement Canada. 1997b. *Résultats des enquêtes industrielles effectuées sous le régime de l'article 16 de la LCPE concernant la deuxième liste des substances d'intérêt prioritaire et le phtalate di(2-éthylhexyle) phthalate*, Section des méthodes d'utilisation des produits chimiques commerciaux, Hull (Québec).

Environnement Canada. 1997c. « Avis concernant la deuxième liste des substances d'intérêt prioritaire et le phtalate de di(2-éthylhexyle) », *Gazette du Canada*, partie I, 15 février 1997, p. 366-368.

Environnement Canada. 1999. Documentation à l'appui de l'évaluation environnementale de l'oxyde d'éthylène, de la liste des substances d'intérêt prioritaire, au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Québec).

Environment Canada et Santé Canada. 2000. Avis concernant l'évaluation de la substance prioritaire oxide d'éthylène, *Gazette du Canada*, partie I, le 22 janvier, 2000. p. 145-147.

Estrin, W.J., S.A. Cavalieri, P. Wald, C.E. Becker, J.R. Jones et J.E. Cone. 1987. Evidence of neurologic dysfunction related to long-term ethylene oxide exposure, *Arch. Neurol.* 44: 1283-1286.

Estrin, W.J., R.M. Bosler, A. Lash et C.E. Becker. 1990. Neurotoxicological evaluation of hospital sterilizer workers exposed to ethylene oxide, *Clin. Toxicol.* 28(1): 1-20.

Farmer, P.B., O. Sepai, R. Lawrence, H. Autrup, P.S. Nielsen, A.B. Vestergård, R. Waters, C. Leuratti, N.J. Jones, J. Stone, R.A. Baan, J.H.M. van Delft, M.J.S.T. Steenwinkel, S.A. Kyrtopoulos, V.L. Souliotis, N. Theodorakopoulos, N.C. Bacalis, A.T. Natarajan, A.D. Tates, A. Haugen, Å. Andreassen, S. Øvrebø, D.E.G. Shuker, K.S. Amaning, A. Schouft, A. Ellul, R.C. Garner, K.H. Dingley, A. Abbondandolo, F. Merlo, J. Cole, K. Aldrich, D. Beare, E. Capulas, G. Rowley, A.P.W. Waugh, A.C. Povey, K. Haque, M. Kirsch-Volders, P. Van Hummelen et P. Castelain. 1996. Biomonitoring human exposure to environmental carcinogenic chemicals, *Mutagenesis* 11(4): 363-381.

Filser, J.G., P.E. Kreuzer, H. Greim et H.M. Bolt. 1994. New scientific arguments for regulation of ethylene oxide residues in skin-care products, *Arch. Toxicol.* 68: 401-405.

Finelli, P.F., T.F. Morgan, I. Yaar et C.V. Granger. 1983. Ethylene-oxide-induced polyneuropathy, *Arch. Neurol.* 40: 419-421.

Fisher, A. 1988. Burns of the hands due to ethylene oxide used to sterilize gloves, *Cutis* 42: 267-268.

Loi sur les aliments et drogues. 1996. *Règlement sur les aliments et drogues*, Tableau VIII, Division 16, partie B, Santé Canada, Ottawa (Ont.), décembre.

Föst, U., B. Marczynski, R. Kasermann et H. Peter. 1989. Determination of 7-(2-hydroxyethyl)guanine with gas chromatography/mass spectrometry as a parameter for genotoxicity of ethylene oxide, *Arch. Toxicol. Suppl.* 13: 250-253.

Fuchs, J., U. Wullenweber, J.G. Hengstler, H.G. Bienfait, G. Hiltl et F. Oesch. 1994. Genotoxic risk for humans due to workplace exposure to ethylene oxide: remarkable individual differences in susceptibility, *Arch. Toxicol.* 68: 343-348.

Fujishiro, K., K. Mori et N. Inoue. 1990. Chronic inhalation effects of ethylene oxide on porphyrin-heme metabolism, *Toxicology* 61: 1-11.

Fujishiro, K., K. Mori et N. Inoue. 1991. Effects of inhaled ethylene oxide on the lens glutathione redox cycle in rats [courte communication], *Arch. Toxicol.* 65: 606-607.

Fukushima, T., K. Abe, A. Nakagawa, Y. Osaki, N. Yoshida et Y. Yamane. 1986. Chronic ethylene oxide poisoning in a factory manufacturing medical appliances, *J. Soc. Occup. Med.* 36: 118-123.

Galloway, S.M., P.K. Berry, W.W. Nichols, S.R. Wolman, K.A. Soper, P.D. Stolley et P. Archer. 1986. Chromosome aberrations in individuals occupationally exposed to ethylene oxide, and in a large control population, *Mutat. Res.* 170: 55-74.

Gardner, M.J., D. Coggon, B. Pannett et E.C. Harris. 1989. Workers exposed to ethylene oxide: a follow up study, *Br. J. Ind. Med.* 46: 860-865.

Garman, R.H. et W.M. Snellings. 1986. Frequency, size and location of brain tumours in F-344 rats chronically exposed to ethylene oxide, *Food Chem. Toxicol.* 24(2): 145-153.

Garman, R.H., W.M. Snellings et R.R. Maronpot. 1985. Brain tumors in F344 rats associated with chronic inhalation exposure to ethylene oxide, *Neurotoxicology* 6(1): 117-138.

Garry, V.F., J. Hozier, D. Jacobs, R.L. Wade et D.G. Gray. 1979. Ethylene oxide: evidence of human chromosomal effects, *Environ. Mutagen.* 1: 375-382.

Gaskin, R.E. et P.J. Holloway. 1992. Some physicochemical factors influencing foliar uptake enhancement of glyphosatemono(isopropyl ammonium) by polyoxyethylene surfactants, *Pestic. Sci.* 34: 195-206.

Generoso, W.M., J.C. Rutledge, K.T. Cain, L.A. Hughes et P.W. Braden. 1987. Exposure of female mice to ethylene oxide within hours after mating leads to fetal malformation and death, *Mutat. Res.* 176: 269-274.

Generoso, W.M., K.T. Cain, C.V. Cornett, N.L.A. Cacheiro et L.A. Hughes. 1990. Concentration-response curves for ethylene-oxide-induced heritable translocations and dominant lethal mutations, *Environ. Mol. Mutagen.* 16: 126-131.

Gérin, M. et R. Tardif. 1986. Urinary N-acetyl-S-2-hydroxyethyl-L-cysteine in rats as biological indicator of ethylene oxide exposure, *Fundam. Appl. Toxicol.* 7: 419-423.

Gilding, D.K., A.M. Reed et S.A. Baskett. 1980. Ethylene oxide sterilization: effect of polymer structure and sterilization conditions on residue levels, *Biomaterials* 1: 145-148.

Gillespie, E.H., J.M. Jackson et G.R. Owen. 1979. Ethylene oxide sterilization: is it safe?, *J. Clin. Pathol.* 32: 1184-1187.

Golberg, L. 1986. *Hazard assessment of ethylene oxide*, CRC Press, Boca Raton (Fla.), 196 p.

Granath, F., O. Rohlén, C. Göransson, L. Hansson, A.-L. Magnusson et M. Törnqvist. 1996. Relationship between dose *in vivo* of ethylene oxide and exposure to ethene studied in exposed workers, *Hum. Exp. Toxicol.* 15: 826-833.

Greenberg, H.L., M.G. Ott et R.E. Shore. 1990. Men assigned to ethylene oxide production or other ethylene oxide related chemical manufacturing: a mortality study, *Br. J. Ind. Med.* 47: 221-230.

Greife, A.L., R.W. Hornung, L.G. Stayner et K.N. Steenland. 1988. Development of a model for use in estimating exposure to ethylene oxide in a retrospective cohort mortality study, *Scand. J. Work Environ. Health* 14 (Suppl. 1): 29-30.

Gross, J.A., M.L. Hass et T.R. Swift. 1979. Ethylene oxide neurotoxiciy: report of four cases and review of the literature, *Neurology* 29: 978-983.

Hackett, P.L., M.G. Brown, R.L. Buschbom, M.L. Clark, R.A. Miller, R.L. Music, S.E. Rowe, R.E. Schirmer et M.R. Sikov. 1982. *Teratogenic study of ethylene and propylene oxide and n-butyl acetate*, Battelle Pacific Northwest Laboratories, Richland (Wash.) (contrat 210-80-0013 du NIOSH).

Hagmar, L., H. Welinder, K. Lindén, R. Attewell, S. Osterman-Golkar et M. Törnqvist. 1991. An epidemiological study of cancer risk among workers exposed to ethylene oxide using haemoglobin adducts to validate environmental exposure assessments, *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 63: 271-277.

Hagmar, L., Z. Mikoczy et H. Welinder. 1995. Cancer incidence in Swedish sterilant workers exposed to ethylene oxide, *Occup. Environ. Med.* 52: 154-156.

Hallier, E., T. Langhof, D. Dannappel, M. Leutbecher, K. Schröder, H.W. Goergens, A. Müller et H.M. Bolt. 1993. Polymorphism of glutathione conjugation of methyl bromide, ethylene oxide and dichloromethane in human blood: influence on the induction of sister chromatid exchanges (SCE) in lymphocytes, *Arch. Toxicol.* 67: 173-178.

Hanifin, J.M. 1971. Ethylene oxide dermatitis, *J. Am. Med. Assoc.* 217: 213.

Hansen, J.P., J. Allen, K. Brock, J. Falconer, M.J. Helms, G.C. Shaver et B. Strohm. 1984. Normal sister chromatid exchange levels in hospital sterilization employees exposed to ethylene oxide, *J. Occup. Med.* 26(1): 29-32.

Hardin, B.D., R.W. Niemeier, M.R. Sikov et P.L. Hackett. 1983. Reproductive-toxicologic assessment of the epoxides ethylene oxide, propylene oxide, butylene oxide, and styrene oxide, *Scand. J. Environ. Health* 9: 94-102.

Hashmi, M., S. Dechert, W. Dekant et M.W. Anders. 1994. Bioactivation of [^{13}C]dichloromethane in mouse, rat and human liver cytosol: ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopic studies, *Chem. Res. Toxicol.* 7: 291-296.

Hattis, D. 1987. *A pharmacokinetic/mechanism-based analysis of the carcinogenic risk of ethylene oxide*, Center of Technology Policy and Industrial Development et le Massachusetts Institute of Technology (NTIS PB 88-188784).

Havlicek, S.C., L.R. Hilpert, G. Dai et D. Pierotti. 1992. *Assessment of ethylene oxide concentrations and emissions from sterilization and fumigation processes*, rapport final, préparé pour la division de la recherche du California Air Resources Board, Sacramento (Calif.) (contrat A832-125).

Hayes, J.D. et D.J. Pulford. 1995. The glutathione S-transferase supergene family: Regulation of GST and the contribution of the isozymes to cancer chemoprotection and drug resistance, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 30: 445-600.

Hemminki, K., P. Mutanen, I. Saloniemi, M.-L. Niemi et H. Vainio. 1982. Spontaneous abortions in hospital staff engaged in sterilising instruments with chemical agents, *Br. Med. J.* 285: 1461-1463.

Hemminki, K., P. Mutanen et M.-L. Niemi. 1983. Spontaneous abortions in hospital sterilising staff [courrier des lecteurs], *Br. Med. J.* 286: 1976-1977.

Henne, W., W. Dietrich, M. Pelger et G. von Sengbusch. 1984. Residual ethylene oxide in hollow-fiber dialyzers, *Artif. Organs* 8(3): 306-309.

Hogstedt, L.C. 1988. « Epidemiological studies on ethylene oxide and cancer: an updating ». *In :* H. Bartsch, K. Hemminki et I.K. O'Neill (éd.), *Methods for detecting DNA damaging agents in humans: Applications in cancer epidemiology and prevention*, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon (France), p. 265-270 (publication scientifique n° 89 du CIRC).

Hogstedt, B., B. Gullberg, K. Hedner, A. Dolnig, F. Mitelman, S. Skerfving et B. Widegren. 1983. Chromosome aberrations and micronuclei in bone marrow cells and peripheral blood lymphocytes in humans exposed to ethylene oxide, *Hereditas* 98: 105-113.

Hollingsworth, R.L., V.K. Rowe, F. Oyen, D.D. McCollister et H.C. Spencer. 1956. Toxicity of ethylene oxide determined on experimental animals, *Arch. Ind. Health* 13: 217-227

Hornung, R.W., A.L. Greife, L.T. Stayner, N.K. Steenland, R.F. Herrick, L.J. Elliott, V.L. Ringenburg et J. Morawetz. 1994. Statistical model for prediction of retrospective exposure to ethylene oxide in an occupational mortality study, *Am. J. Ind. Med.* 25: 825-836.

Howard, P.H. 1989. *Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals*, vol. I, Lewis Publishers Inc., Chelsea (Mich.).

Howard, P.H., R.S. Boethling, W.F. Jarvis, W.M. Meylan et E.M. Michalenko. 1991. *Handbook of environmental degradation rates*, Lewis Publishers, Chelsea (Mich.).

Howe, R.B. 1995. *THC: A computer program to compute a reference dose from continuous animal toxicity data using the benchmark dose method*, ICF Kaiser Engineers, Inc., Ruston (La.).

Howe, R.B. et K.S. Crump. 1982. *Global82: A computer program to extrapolate quantal animal toxicity data to low doses*, Science Research Systems, Ruston (La.).

How-Grant, M. (éd.). 1991. *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*, 4e éd., vol. 9. John Wiley & Sons Inc., New York (N.Y.).

HSDB (Hazardous Substances Data Bank-Banque de données sur les substances dangereuses). 1999. U.S. National Library of Medicine, Bethesda (Md.), février 1999.

Hussain, S. 1984. Dose-response relationship for mutations induced in *E. coli* by some model compounds, *Hereditas* 101: 57-68.

INRP (Inventaire national de rejets de polluants). 1993. *Rapport sommaire de l'INRP de 1993, Inventaire national des rejets de polluants, Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, Environnement Canada, ministre d'Approvisionnements et Services Canada (nº de cat. EN40-495-1\1-1995E).

INRP (Inventaire national de rejets de polluants). 1994. *Rapport sommaire de l'INRP de 1994, Inventaire national des rejets de polluants. Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, Environnement Canada, ministre d'Approvisionnements et Services Canada (nº de cat. EN40-495\1-1994E).

INRP (Inventaire national de rejets de polluants). 1995. *Rapport sommaire de l'INRP de 1995, Inventaire national des rejets de polluants. Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, Environnement Canada, ministre d'Approvisionnements et Services Canada (nº de cat. EN40-495\1-1995E).

INRP (Inventaire national de rejets de polluants). 1996. *Rapport sommaire de l'INRP de 1996, Inventaire national des rejets de polluants. Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, Environnement Canada, ministre d'Approvisionnements et Services Canada (nº de cat. EN40-495\1-1996E).

Jackson, M.B., K. Gales et D.J. Campbell. 1978. Effects of waterlogged soil conditions on the production of ethylene and on water relationships in tomato plants, *J. Exp. Bot.* 29: 183-193.

Jacobson, K.H., E.B. Hackley et L. Feinsilver. 1956. The toxicity of inhaled ethylene oxide and propylene oxide vapors, *Am. Med. Assoc. Arch. Ind. Health* 13: 237-244.

Jana, M.K. et K. Roy. 1975. Effectiveness and efficiency of ethyl methane sulphonate and ethylene oxide for the induction of mutations in rice, *Mutat. Res.* 28: 211-215 [cité dans WHO, 1985].

Jensen, K.G. 1988. Determination of ethylene oxide residues in processed food products by gas-liquid chromatography, *Z. Lebensm. Unters. Forsch.* 187: 535-540.

Jones, A.R. et G. Wells. 1981. The comparative metabolism of 2-bromoethanol and ethylene oxide in the rat, *Xenobiotica* 11(11): 763-770.

Jones-Price, C., T.A. Marks, T.A. Ledoux, F.R. Reel, P.W. Fisher, L. Langhoff-Paschke et M.M. Marr. 1983. *Teratologic evaluation of ethylene oxide (CAS No. 75-21-8) in New Zealand white rabbits*, étude de laboratoire : du 21 août 1979 au 2 décembre 1980, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park (N.C.) (NTIS nº PB83-242016).

Karelová, J., A. Jablonická et M. Vargová. 1987. Results of cytogenetic testing of workers exposed to ethylene oxide, *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* 31: 119-126.

Katoh, T., K. Higashi, N. Inoue et I. Tanaka. 1988. Effects of chronic inhalation of ethylene oxide on lipid peroxidation and glutathione redox cycle in rat livers, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 61(2): 281-284.

Katoh, T., K. Higashi, N. Inoue et I. Tanaka. 1989. Lipid peroxidation and the metabolism of glutathione in rat liver and brain following ethylene oxide inhalation, *Toxicology* 58: 1-9.

Kemi (Inspectorat suédois des produits chimiques). 1995. *Hazard assessments — Chemical substances selected in the Swedish Sunset Project. Ethylene oxide*, inspectorat suédois des produits chimiques (rapport 12).

Kiesselbach, N., K. Ulm, H.-J. Lange et U. Korallus. 1990. A multicentre mortality study of workers exposed to ethylene oxide, *Br. J. Ind. Med.* 47: 182-188.

Klees, J.E., A. Lash, R.M. Bowler, M. Shore et C.E. Becker. 1990. Neuropsychologic "impairment" in a cohort of hospital workers chronically exposed to ethylene oxide. *Clin. Toxicol.* 28: 21-28.

Kreuzer, P.E. 1992. *Kinetik der Permeation von gasförmigem und in verschiedenen Matrizes gelöstem Ethylenoxid durch die Haut von Ratte, Meerschweinchen und Mensch*, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg (Allemagne) (GSF-Bericht 19/92; ISSN 0721-1694).

Krishnan, K., M.L. Gargas, T.R. Fennell et M.E. Andersen. 1992. A physiologically based description of ethylene oxide dosimetry in the rat, *Toxicol. Ind. Health* 8(3): 121-139.

Kuzuhara, S., I. Kanazawa, T. Nakanishi et T. Egash. 1983. Ethylene oxide polyneuropathy, *Neurology* 33: 377-380.

LaBorde, J.B. et C.A. Kimmel. 1980. The teratogenicity of ethylene oxide administered intravenously to mice, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 56: 16-22.

LaDage, L.H. 1979. Facial "irritation" from ethylene oxide sterilization of anesthesia mask? (courrier des lecteurs), *Plast. Reconstr. Surg.* 45: 179.

Laurent, C. 1988. SCE increases after an accidental acute inhalation exposure to ethylene oxide and recovery to normal after 2 years, *Mutat. Res.* 204: 711-717.

Laurent, C., J. Frederic et A. Léonard. 1984. Sister chromatid exchange frequency in workers exposed to high levels of ethylene oxide, in a hospital sterilization service, *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 54: 33-43.

Le Maguer, M. 1999. Communication personnelle. Direction des aliments. Santé Canada.

Leclair, P.T., J.L. Streger, R.F. Jongleux, W.R. Oliver et D.A. Levaggi. 1988. Measurement of ethylene oxide emissions from hospital sterilizers, *Meas. Toxic Relat. Air Pollut.* Compte rendu du Colloque international de l'Environmental Protection Agency/Air Pollution Control Association, p. 524-530.

Lerda, D. et R. Rizzi. 1992. Cytogenetic study of persons occupationally exposed to ethylene oxide, *Mutat. Res.* 281: 31-37.

Lerman, Y., J. Ribak, M. Skulsky et A. Ingber. 1995. An outbreak of irritant contact dermatitis from ethylene oxide among pharmaceutical workers, *Contact Dermatitis* 33: 280-281.

Lewis, R.J. 1993. *Hawley's condensed chemical dictionary*, 12e éd., van Nostrand Reinhold Company, New York (N.Y.).

Lewis, S.E., L.B. Barnett, C. Felton, F.M. Johnson, L.C. Skow, N. Cacheiro et M.D. Shelby. 1986. Dominant visible and electrophoretically expressed mutations induced in male mice exposed to ethylene oxide by inhalation. *Environ. Mutagen.* 8: 867-872.

Li, F., A. Segal et J.J. Solomon. 1992. *In vitro* reaction of ethylene oxide with DNA and characterization of DNA adducts. *Chem.-Biol. Interact.* 83: 35-54.

Lindbolm, M.-L., K. Hemminki, M.G. Bonhomme, A. Antilla, K. Rantala, P. Heikkilä et M.J. Rosenberg. 1991. Effects of paternal occupational exposure on spontaneous abortions. *Am. J. Public Health* 81: 1029-1033.

Lorenz, K. et R. Zellner. 1984. Rate constants and vinoxy product yield in the reaction OH + ethylene oxide. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 88: 1228-1231 (cité dans Atkinson, 1986).

Lynch, D.W., D.D. Shapnack, E.F. Krisg, K. Ketring et T.R. Lewis. 1992. Chronic inhalation toxicity of ethylene oxide in monkeys – lens opacities at termination of exposure and 10-year follow-up. *The Toxicologist* 12: 354 (résumé).

Lynch, D.W., T.R. Lewis, W.J. Moorman, J.R. Burg, D.H. Groth, A. Khan, J. Ackerman et B.Y. Cockrell. 1984a. Carcinogenic and toxicologic effects of inhaled ethylene oxide and propylene oxide in F344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 76: 69-84.

Lynch, D.W., T.R. Lewis, W.J. Moorman, J.R. Burg, J.B. Lal, J.V. Setzer, D.H. Groth, D.K. Gulati, P.M. Zavos, P.S. Sabharwal, L.J. Ackerman, B.Y. Cockrell et H. Sprinz. 1984b. Effects on monkeys and rats of long-term inhalation exposure to ethylene oxide: Major findings of the NIOSH study. *In : Inhospital ethylene oxide sterilization — Current issues in ethylene oxide toxicity and occupational exposure*, p. 7-10 (rapport d'évaluation de la technologie 8-84 d'AAMI).

Lynch, D.W., T.R. Lewis, W.J. Moorman, P.S. Sabharwal et J.A. Burg. 1984c. Toxic and mutagenic effects of ethylene oxide and propylene oxide on spermatogenic functions in cynomolgus monkeys. *Toxicologist* 3: 60.

Mabey, W. et T. Mill. 1978. Critical review of hydrolysis of organic compounds in water under environmental conditions. *J. Phys. Chem. Ref. Data* 7(2): 383-411.

Mackay, D. 1991. *Multimedia environmental models: The fugacity approach*, Lewis Publishers, Chelsea (Mich.), 257 p.

Mackay, D. et S. Paterson. 1991. Evaluating the multimedia fate of organic chemicals: A Level III fugacity model. *Environ. Sci. Technol.* 25: 427.

Mackey, J. 1968. Mutagenesis in *vulgare* wheat. *Hereditas* 59: 505-517 [cité dans WHO, 1985].

Madé, B. 1996. Communication personnelle. Programme de protection de l'ozone, Division de la surveillance des produits chimiques, Environnement Canada.

Mainwaring, G.W., S.M. Williams, J.R. Foster, J. Tugwood et T. Green. 1996. The distribution of theta-class glutathione S-transferases in the liver and lung of mouse, rat and human. *Biochem. J.* 318: 297-303.

Major, J., M. Jakab et A. Tompa. 1996. Genotoxicological investigation of hospital nurses occupationally exposed to ethylene oxide: I. Chromosome aberrations, sister-chromatid exchanges, cell cycle kinetics, and UV-induced DNA synthesis in peripheral blood lymphocytes. *Environ. Mol. Mutagen.* 27: 84-92.

Markwordt, D.W. 1985. *Sources of ethylene oxide emissions*, U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park (N.C.) (EPA-450/3-85-014; PB85 205516).

Martis, L., R. Kroes, T.D. Darby et E.F. Woods. 1982. Disposition kinetics of ethylene oxide, ethylene glycol, and 2-chloroethanol in the dog, *J. Toxicol. Environ. Health* 10: 847-856.

Marx, G.F., S.N. Steen, M. Schapira, H.L. Erlanger, R.E. Arkins, C.M. Jadwat et E. Kepes. 1969. Hazards associated with ethylene oxide sterilization, *N.Y. State J. Med.* 69: 1319-1320.

Matsuoka, M., H. Igisu, N. Inoue, H. Hori et I. Tanaka. 1990. Inhibition of creatine kinase activity by ethylene oxide, *Br. J. Ind. Med.* 47: 44-47.

Mayer, J., D. Warburton, A.M. Jeffrey, R. Pero, S. Walles, L. Andrews, M. Toor, L. Latriano, L. Wazneh, D. Tang, W.-Y. Tsai, M. Kuroda et F. Perera. 1991. Biologic markers in ethylene oxide-exposed workers and controls, *Mutat. Res.* 248: 163-176.

McKelvey, J.A. et M.A. Zemaitis. 1986. The effects of ethylene oxide (EO) exposure on tissue glutathione levels in rats and mice, *Drug Chem. Toxicol.* 9(1): 51-66.

Meek, M.E., R. Newhook, R. Liteplo et V. Armstrong. 1994. Approach to assessment of risk to human health for Priority Substances under the *Canadian Environmental Protection Act*, *J. Environ. Sci. Health* C12: 105-134.

Meiners, A.F. et B.I. Nicholson. 1988. *Ethylene oxide control technology for hospital sterilizers*, The Association Dedicated to Air Pollution Control and Hazardous Waste Management, 81e réunion annuelle de l'Air Pollution Control Association, Dallas (Tex.).

Migliore, L., A.M. Rossi et N. Loperieno. 1982. Mutagenic action of structurally-related alkene oxides on *Schizosaccharomyces pombe*: the influence "*in vitro*" of mouse-liver metabolizing system, *Mutat. Res.* 102: 425-437 [cité dans WHO, 1985].

Morgan, R.W., K.W. Claxton, B.J. Divine, S.D. Kaplan et V.B. Harris. 1981. Mortality among ethylene oxide workers, *J. Occup. Med.* 23(11): 767-770.

Mori, K., M. Kaido, K. Fujishiro et N. Inoue. 1989. Testicular toxicity and alterations of glutathione metabolism resulting from chronic inhalation of ethylene oxide in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 101: 299-309.

Mori, K., N. Inoue, K. Fujishiro, M. Kikuchi et S. Chiba. 1990. Biochemical changes in rat erythrocytes caused by ethylene oxide exposure, *Fundam. Appl. Toxicol.* 15: 441-447.

Mori, K., M. Kaido, K. Fujishiro, N. Inoue, O. Koide, H. Hori et I. Tanaka. 1991. Dose dependent effects of inhaled ethylene oxide on spermatogenesis in rats, *Br. J. Ind. Med.* 48: 270-274.

Moutschen-Dahmen, J., M. Moutshen-Dahmen et L. Ehrenberg. 1968. Note on the chromosome breaking activity of ethylene oxide and ethyleneimine, *Hereditas* 60: 267-269 [cité dans WHO, 1985].

Natarajan, A.T., R.J. Preston, V. Dellarco, L. Ehrenberg, W. Generoso, S. Lewis et S.D. Tates. 1995. Ethylene oxide: evaluation of genotoxicity data and an exploratory assessment of genetic risk, *Mutat. Res.* 330: 55-70.

NATES (National Analysis of Trends in Emergency Systems Database / Système national d'analyse des tendances de la lutte antipollution). 1994. *Ethylene oxide*, Direction des urgences environnementales, Environnement Canada, Hull (Québec).

Norman, S.A., J.A. Berlin, K.A. Soper, B.F. Middendorf et P.D. Stolley. 1995. Cancer incidence in a group of workers potentially exposed to ethylene oxide, *Int. J. Epidemiol.* 24(2): 276-284.

NTP (National Toxicology Program). 1987. *Toxicology and carcinogenesis studies of ethylene oxide (CAS No. 75-21-8) in B6C3F1 mice (inhalation studies)*, National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park (N.C.) (rapport technique 326 du NTP; publication n° 88-2582 du NIH).

Ohnishi, A., N. Inoue, T. Yamamoto, Y. Murai, H. Hori, M. Koga, I. Tanaka et T. Akiyama. 1985. Ethylene oxide induces central-peripheral distal axonal degeneration of the lumbar primary neurones in rats, *Br. J. Ind. Med.* 42: 373-379.

Ohnishi, A., N. Inoue, T. Yamamoto, Y. Murai, H. Hori, I. Tanaka, M. Koga et T. Akiyama. 1986. Ethylene oxide neuropathy in rats. Exposure to 250 ppm, *J. Neurol. Sci.* 74: 215-221.

Olsen, G.W., S.E. Lacy, K.M. Bodner, M. Chau, T.G. Arceneaux, J.B. Cartmill, J.M. Ramlow et J.M. Boswell. 1997. Mortality from pancreatic and lymphopoietic cancer among workers in ethylene and propylene chlorohydrin production, *Occup. Environ. Med.* 54: 592-598.

OMS (Organisation mondiale de la santé). 1985. *Ethylene oxide*, Genève (Suisse), 79 p. (Critères d'hygiène de l'environnement 55; ISBN 9241541954).

Pemble, S., K.R. Schroeder, S.R. Spencer, D.J. Meyer, E. Hallier, H.M. Bolt, B. Ketterer et J.B. Taylor. 1994. Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism, *Biochem. J.* 300: 271-276.

Pero, R.W., B. Widegren, B. Högstedt et F. Mitelman. 1981. *In vivo* and *in vitro* ethylene oxide exposure of human lymphocytes assessed by chemical stimulation of unscheduled DNA synthesis, *Mutat. Res.* 83: 271-289.

Pfeiffer, E.H. et H. Dunkelberg. 1980. Mutagenicity of ethylene oxide and propylene oxide and of the glycols and halohydrins formed from them during the fumigation of foodstuffs, *Food Cosmet. Toxicol.* 18: 115-118 [cité dans BUA, 1985].

Polifka, J.E., J.C. Rutledge, G.L. Kimmel, V.V. Dellarco et W.M. Generoso. 1991. Skeletal deviations in mice offspring following zygotic exposure to ethylene oxide, *Teratology* 43(5): 444.

Polifka, J.E., J.C. Rutledge, G.L. Kimmel, V.V. Dellarco et W.M. Generoso. 1992. Dose-dependent effects of zygotic exposure to ethylene oxide on mouse skeletal development, *Toxicologist* 12(1): 100.

Polifka, J.E., J.C. Rutledge, G.L. Kimmel, V.V. Dellarco, et W.M. Generoso, 1996. Exposure to ethylene dioxide during the early zygotic period induces skeletal anomalies in mouse fetuses. *Teratology* 53: 1–9.

Popp, D.M., R.A. Popp, S. Lock, R.C. Mann et R.E. Hand, Jr. 1986. Use of multiparameter analysis to quantitate hematological damage from exposure to a chemical (ethylene oxide), *J. Toxicol. Environ. Health* 18: 543-565.

Popp, W., C. Vahrenholz, H. Przygoda, A. Brauksiepe, S. Goch, G. Müller, C. Schell et K. Norpoth. 1994. DNA-protein cross-links and sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes and hydroxyethyl mercapturic acid in urine of ethylene oxide-exposed hospital workers, *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 66: 325-332.

Raghunathan, A.N., M. Muthu et S.K. Majumder. 1969. Control of internal fungi of sorghum by fumigation, *J. Stored Prod. Res.* 5: 389-392.

Rajendran, S. 1982. Post-fumigation productivity of *Trogoderma granarium* Everts (*Coleoptera; Dermestidae*), *Bull. Entomol. Res.* 72: 247-251 [cité dans BUA, 1995].

Rajendran, S. et H.N. Shivaramaiah. 1985. The differential effects of selected fumigants on the multiplicative potential of *Rhyzopertha dominica* F . (*Coleoptera: Bostrichidae*), *Entomon.* 10: 7-12 [cité dans BUA, 1995].

Recio, L., D.J. Abernethy, M. Donner, L. Pluta et J. Preston. 1999. Assessment of the *in vivo* mutagenicity of ethylene oxide in the bone marrow of B6C3F1 *lacI* transgenic mice following a chronic inhalation exposure, *Toxicologist* 48(1-S): 368.

Reitz, R.H., A.L. Mendrala et F.P. Guengerich. 1989. *In vitro* metabolism of methylene chloride in human and animal tissues: Use in physiologically based pharmacokinetic models, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 97: 230-246.

Ribeiro, L.R., D.M.F. Salvadori, C.A.B. Pereira et W. Beçak. 1987. Activity of ethylene oxide in the mouse sperm morphology test, *Arch. Toxicol.* 60: 331-333.

Ribeiro, L.R., D.M.F. Salvadori, A.C.C. Rios, S.L. Costa, A.D. Tates, M. Törnqvist et A.T. Natarajan. 1994. Biological monitoring of workers occupationally exposed to ethylene oxide, *Mutat. Res.* 313: 81-87.

Richmond, G.W., R.H. Abrahams, J.H. Nemenzo et C.H. Hine. 1985. An evaluation of the possible effects on health following exposure to ethylene oxide, *Arch. Environ. Health* 40: 20-25.

Ristow, G.E. et D. Cornelius. 1986. The neurological manifestations of chronic ethylene oxide exposure, *Ann. Neurol.* 20(1): 136.

Rowland, A.S., D.D. Baird, D.L. Shore, B. Darden et A.J. Wilcox. 1996. Ethylene oxide exposure may increase the risk of spontaneous abortion, preterm birth, and postterm birth, *Epidemiology* 7(4): 363-368.

Royce, A. et W.K.S. Moore. 1955. Occupational dermatitis caused by ethylene oxide, *Br. J. Ind. Med.* 12: 169-171.

Rutledge, J.C. et W.M. Generoso. 1989. Fetal pathology produced by ethylene oxide treatment of the murine zygote, *Teratology* 39: 563-572.

Rutledge, J.C., W.M. Generoso, A. Shourbaji, K.T. Cain, M. Gans et J. Oliva. 1992. Developmental anomalies derived from exposure of zygotes and first-cleavage embryos to mutagens, *Mutat. Res.* 296: 167-177.

Saillenfait, A.M., F. Gallissot, P. Bonnet et J.C. Protois. 1996. Developmental toxicity of inhaled ethylene oxide in rats following short-duration exposure, *Fundam. Appl. Toxicol.* 34: 223-227.

Salinas, E., L. Sasich, D.H. Hall, R.M. Kennedy et H. Morriss. 1981. Acute ethylene oxide intoxication, *Drug Intell. Clin. Pharm.* 15: 384-386.

Santé Canada. 1994. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire*, ministère des Approvisionnements et Services Canada, Ottawa (Ontario), 36 p.

Santé Canada. 1999a. *Documentation sur l'oxyde d'éthylène (exposition)*, ébauche de juillet 1999, Section des substances priotaires, Direction générale de la protection de la santé, Ottawa (Ontario).

Santé Canada. 1999b. *Documentation sur l'oxyde d'éthylène (effets reliés à la santé)*, septembre 1999, Section des substances priotaires, Direction générale de la protection de la santé, Ottawa (Ontario).

Sarto, F., I. Cominato, A.M. Pinton, P.G. Brovedani, C.M. Faccioli, V. Bianchi et A.G. Levis. 1984. Cytogenetic damage in workers exposed to ethylene oxide, *Mutat. Res.* 138: 185-195.

Sarto, F., E. Clonfero, G.B. Bartolucci, C. Franceschi, M. Chiricolo et A.G. Levis. 1987. Sister chromatid exchanges and DNA repair capability in sanitary workers exposed to ethylene oxide: evaluation of the dose-effect relationship, *Am. J. Ind. Med.* 12: 625-637.

Sarto, F., R. Tomanin, L. Giacomelli, G. Iannini et A.R. Cupiraggi. 1990. The micronucleus assay in human exfoliated cells of the nose and mouth: application to occupational exposures to chromic acid and ethylene oxide, *Mutat. Res.* 244: 345-351.

Sarto, F., M.Å. Törnqvist, R. Tomanin, G.B. Bartolucci, S.M. Osterman-Golkar et L. Ehrenberg. 1991. Studies of biological and chemical monitoring of low-level exposure to ethylene oxide, *Scand. J. Work Environ. Health* 17: 60-64.

Schroder, J.M., M. Hoheneck, J. Weis et H. Dies. 1985. Ethylene oxide polyneuropathy: clinical follow-up study with morphometric and electron microscopic findings in a sural nerve biopsy, *J. Neurol.* 232: 83-90.

Schulte, P.A., M. Boeniger, J.T. Walker, S.E. Schober, M.A. Pereira, D.K. Gulati, J.P. Wojciechowski, A. Garza, R. Froelich, G. Strauss, W.E. Halperin, R. Herrick et J. Griffith. 1992. Biologic markers in hospital workers exposed to low levels of ethylene oxide, *Mutat. Res.* 278: 237-251.

Schulte, P.A., J.T. Walker, M.F. Boeniger, Y. Tsuchiya et W.E. Halperin. 1995. Molecular, cytogenetic, and hematologic effects of ethylene oxide on female hospital workers, *J. Occup. Environ. Med.* 37(3): 313-320.

Segerbäck, D. 1990. Reaction products in hemoglobin and DNA after *in vitro* treatment with ethylene oxide and N-(2-hydroxyethyl)-N-nitrosourea, *Carcinogenesis* 11: 307-312.

Setzer, J.V., W.S. Brightwell, J.M. Russo, B.L. Johnson, D.W. Lynch, G. Madden, J.R. Burg et H. Sprinz. 1996. Neurophysiological and neuropathological evaluation of primates exposed to ethylene oxide and propylene oxide, *Toxicol. Ind. Health* 12(5): 667-682.

Sexton, R.J. et E.V. Henson. 1949. Dermatological injuries by ethylene oxide, *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 31: 297-300.

Shen, J. et D. Minns. 1997. *Applicability of process simulation for estimating emissions of priority substances. Ethylene oxide emissions from manufacturing processes of ethylene oxide and ethylene glycol*, préparé pour Environnement Canada, rapport final, 7 octobre 1997, Crechem Technologies Inc., Gloucester (Ontario) et le Conseil national de recherches du Canada, Ottawa (Ontario).

Shore, R.E., M.J. Gardner et B. Pannett. 1993. Ethylene oxide: an assessment of the epidemiological evidence on carcinogenicity, *Br. J. Ind. Med.* 50: 971-997.

Shulovská, K., D. Lindgren, G. Eriksson et L. Ehrenberg. 1969. The mutagenic effect of low concentrations of ethylene oxide in air, *Hereditas* 62: 264-266 [cité dans WHO, 1985].

Sisk, S.C., L.J. Pluta, K.G. Meyer, B.C. Wong et L. Recio. 1997. Assessment of the *in vivo* mutagenicity of ethylene oxide in the tissues of B6C3F1 *lacI* transgenic mice following inhalation exposure, *Mutat. Res.* 391: 153-164.

Smith, H.H. et T.A. Lotfy. 1954. Comparative effects of certain chemicals on *Tradescantia* chromosomes as observed at pollen tube mitosis, *Am. J. Bot.* 41: 489-593 [cité dans WHO, 1985].

Smith, K.A. et M.B. Jackson. 1974. *Ethylene, waterlogging and plant growth*, rapport annuel de l'ARC Letcombe Laboratory, Wantage (Angleterre), p. 60-75.

Smyth, H.F., J. Seaton et L. Fisher. 1941. The single dose toxicity of some glycols and derivatives, *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 23: 259-268.

Smythe-Plewes, S. 1998. Communication personnelle, Programme Health and Safety Environment, Association des hôpitaux de l'Ontario.

Snellings, W.M. 1982. *Ethylene oxide seven- to eight-week inhalation probe study on rats and mice. Final report*, Bushy Run Research Center, Export (Pa.) (rapport de projet 45-139).

Snellings, W.M. 1999. Communication personnelle, Union Carbide, Danbury (Conn.).

Snellings, W.M., R.R. Maronpot, J.P. Zelenak et C.P. Laffoon. 1982a. Teratology study in Fischer 344 rats exposed to ethylene oxide by inhalation, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 64: 476-481.

Snellings, W.M., J.P. Zelenak et C.S. Weil. 1982b. Effects on reproduction in Fischer 344 rats exposed to ethylene oxide by inhalation for one generation, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 63: 382-388.

Snellings, W.M., C.S. Weil et R.R. Maronpot. 1984a. A subchronic inhalation study on the toxicologic potential of ethylene oxide in B6C3F$_1$ mice, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 76: 510-518.

Snellings, W.M., C.S. Weil et R.R. Maronpot. 1984b. A two-year inhalation study of the carcinogenic potential of ethylene oxide in Fischer 344 rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 75: 105-117.

Sprinz, H., H. Matzke et J. Carter. 1982. *Neuropathological evaluation of monkeys exposed to ethylene and propylene oxide, Final report*, préparé pour le National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati (Ohio), Midwest Research Institute, Kansas City (Mo.) (contrat du NIOSH 210-81-6004; projet du MRI 7222-B; 8 février 1982).

SRI (SRI International). 1993. *Chemical economics handbook: Ethylene oxide*, Menlo Park (Calif.).

Stayner, L., K. Steenland, A. Greife, R. Hornung, R.B. Hayes, J. Morawetz, V. Ringenburg, L. Elliot et W. Halperin. 1993. Exposure-response analysis of cancer mortality in a cohort of workers exposed to ethylene oxide, *Am. J. Epidemiol.* 138(10): 787-798.

Steenland, K., L. Stayner, A. Greife, W. Halperin, R. Hayes, R. Hornung et S. Nowlin. 1991. Mortality among workers exposed to ethylene oxide, *N. Engl. J. Med.* 324(20): 1402-1407.

Stolley, P.D., K.A. Soper, S.M. Galloway, W.W. Nichols, S.A. Norman et S.R. Wolman. 1984. Sister-chromatid exchanges in association with occupational exposure to ethylene oxide, *Mutat. Res.* 129: 89-102.

Swaen, G.M.H., J.M.M. Slangen, M.G. Ott, E. Kusters, G. Van Den Langenbergh, J.W. Arends et A. Zober. 1996. Investigation of a cluster of ten cases of Hodgkin's disease in an occupational setting, *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 68: 224-228.

Talmage, S.S. 1994. *Environmental and human safety of major surfactants — Alcohol ethoxylates and alkylphenol ethoxylates*, Lewis Publishers, Boca Raton (Fla.), 374+ p. (ISBN 1-56670-017-5).

Tardif, R., R. Goyal, J. Brodeur et M. Gérin. 1987. Species differences in the urinary disposition of some metabolites of ethylene oxide, *Fundam. Appl. Toxicol.* 9: 448-453.

Tates, A.D., T. Grunnt, M. Törnqvist, P.B. Farmer, F.J. van Dam, H. van Mossel, H.M. Schoemaker, S. Osterman-Golkar, C. Uebel, A.H. Zwinderman, A.T. Natarajan et L. Ehrenberg. 1991. Biological and chemical monitoring of occupational exposure to ethylene oxide, *Mutat. Res.* 250: 483-497.

Tates, A.D., M. Törnqvist et T. Grummt. 1992. Corrigendum. Biological and chemical monitoring of occupational exposure to ethylene oxide, *Mutat. Res.* 280: 73-74.

Tates, A.D., P.J. Boogaard, F. Darroudi, A.T. Natarajan, M.E. Caubo et N.J. van Sittert. 1995. Biological effect monitoring in industrial workers following incidental exposure to high concentrations of ethylene oxide, *Mutat. Res.* 329: 63-77.

Teta, M.J., L.O. Benson et J.N. Vitale. 1993. Mortality study of ethylene oxide workers in chemical manufacturing: a 10 year update, *Br. J. Ind. Med.* 50: 704-709.

Teta, M.J., R.L. Sielken et C. Valdez-Flores. 1999. Ethylene oxide risk assessment based on epidemiological data: application of revised regulatory guidelines, *Risk Anal.* (sous presse).

Thiess, A.M. 1963. Observations on the adverse health effects from ethylene oxide, *Arch. Toxikol.* 20: 127-140 (en allemand) [cité dans Glaser, Z.R. 1979. Ethylene oxide: toxicology review and field study results of hospital use, *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2: 173-208].

Törnqvist, M., S. Osterman-Golkar, A. Kautiainen, S. Jensen, P.B. Farmer et L. Ehrenberg. 1986. Tissue doses of ethylene oxide in cigarette smokers determined from adduct levels in hemoglobin, *Carcinogenesis* 7: 1519-1521.

Törnqvist, M., J.G. Almberg, E.N. Bergmark, S. Nilsson et S.M. Osterman-Golkar. 1989. Ethylene oxide doses in ethene-exposed fruit store workers, *Scand. J. Work Environ. Health* 15: 436-438.

Transports Canada. 1996. *CANUTEC, compte rendu de la base de données sur les accidents du transport survenus au Canada*, Centre canadien d'urgence transport, Direction générale du transport de marchandises dangereuses.

Tutt, W.E. et L.S. Tilley. 1993. *Assessment of ethylene oxide emissions from hospital sterilizers*, compte rendu de la 86e réunion annuelle de l'Air and Waste Management Association, Denver (Colo.), juin 1993, vol. 16A, Air and Waste Management Association, Pittsburgh (Pa.) (communication 93TP 66.01).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1984. *Health assessment document for ethylene oxide*, ébauche de travail, Office of Health and Environmental Assessment, Washington (D.C.) (avril 1984; EPA-600/8-84/009A).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1985. *Health assessment document for ethylene oxide. Final report*, Office of Health and Environmental Assessment, Washington (D.C.) (EPA-600/8-84/009F).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1992. *Ethylene oxide emissions from commercial sterilization/fumigation operations*, information de base pour un projet de normes, Office of Air Quality Planning and Standards, Research Triangle Park (N.C.) (EPA-450/D-93-016).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1994. Ethylene oxide emissions standards for sterilization facilities, *Fed. Regist.* 62589 (6 décembre 1994; subdivision O).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1995. *SCREEN3 model user's guide*, Office of Air Quality Planning and Standards, Research Triangle Park (N.C.) (EPA-454/B-95-004).

Van Duuren, B.L., L. Orris et N. Nelson. 1965. Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds, *Part II. J. Natl. Cancer Inst.* 35: 707-717.

van Sittert, N.J., G.D.J. Beulink, E.W.N. van Vliet et H. van der Waal. 1993. Monitoring occupational exposure to ethylene oxide by the determination of hemoglobin adducts, *Environ. Health Perspect.* 99: 217-220.

van Sittert, J. et E.W.N. van Vliet. 1994. Monitoring occupational exposure to some industrial chemicals by determining hemoglobin adducts, *Clin. Chem.* 40(7): 1472-1475.

van Sittert, N.J., G. de Jong, M.G. Clare, R. Davies, B.J. Dean, L.J. Wren et A.S. Wright. 1985. Cytogenetic, immunological, and haematological effects in workers in an ethylene oxide manufacturing plant, *Br. J. Ind. Med.* 42: 19-26.

Verraes, S. et O. Michel. 1995. Occupational asthma induced by ethylene oxide, *Lancet* 346: 1434-1435.

Verschueren, K. 1983. *Handbook of environmental data on organic chemicals*, 2e éd., Van Nostrand Reinhold Co., New York (N.Y.), p. 653.

Walker, V.E., T.R. Fennell, P.B. Upton, T.R. Skopek, V. Prevost, D.E.G. Shuker et J.A. Swenberg. 1992. Molecular dosimetry of ethylene oxide: formation and persistence of 7-(2-hydroxyethyl)-guanine in DNA following repeated exposures of rats and mice, *Cancer Res.* 52: 4328-4334.

Walker, V.E., L. Recio, S.C. Sisk et T.R. Skopek. 1994. Mutagenicity at the HPRT locus of T-cells following inhalation exposures of Big Blue™ mice to ethylene oxide, *Toxicologist* 14: 318.

Walker, V.E., S.C. Sisk, P.B. Upton, B.A. Wong et L. Recio. 1997a. *In vivo* mutagenicity of ethylene oxide at the *hprt* locus in T-lymphocytes of B6C3F1 *lacI* transgenic mice following inhalation exposure, *Mutat. Res.* 392: 211-222.

Walker, V.E., Q. Meng et N.L. Clement. 1997b. Spectra of mutations in HPRT exon 3 of T-cells from F344 rats and *LAC I* transgenic and nontransgenic B6C3F1 mice exposed by inhalation to ethylene oxide, *Environ. Mol. Mutagen.* 29(S28): 54.

WCB (Workers Compensation Board). 1994. *Safe use of ethylene oxide in health care facilities. A manual of standard practice*, Richmond (C.-B.) (BK 50).

Winer, A.M., R. Atkinson, J. Arey, S.M. Aschmann et M.A. Goodman. 1987. *Lifetimes and fates of toxic chemicals in California's atmosphere*, Statewide Air Pollution Research Center, Université de la Californie (rapport ARB-R-88/345).

Wolfs, P., M. Dutrieux, V. Scailteur, J.-J. Haxhe, M. Zumofen et R. Lauwerys. 1983. Surveillance des travailleurs exposés à l'oxyde d'éthylène dans une entreprise de distribution de gaz stérilisants et dans des unités de stérilisation de matériel médical, *Arch. Mal. Prof.* 44: 321-328.

Wong, M.H., Y.H. Cheung et C.L. Cheung. 1983. The effects of ammonia and ethylene oxide in animal manure and sewage sludge on the seed germination and root elongation of *Brassica parachinensis*, *Environ. Pollut. (Ser. A)* 30: 109-123.

Wong, O. et L.S. Trent. 1993. An epidemiological study of workers potentially exposed to ethylene oxide, *Br. J. Ind. Med.* 50: 308-316.

Woodard, G. et M. Woodard. 1971. Toxicity of residuals from ethylene oxide gas sterilization, *In : Proceedings of the 1971 Health Industries Association Technical Symposium*, Washington (D.C.) [cité dans IARC, 1994].

Woodruff, T.J., D.A. Axelrad, J. Caldwell, R. Morello-Frosch et A. Rosenbaum. 1998. Public health implications of 1990 air toxics concentrations across the United States, *Environ. Health Perspect.* 106(5): 245-251.

Wu, K.-Y., N. Scheller, A. Ranasinghe, T.-Y. Yen, R. Sangaiah, R. Giese et J.A. Swenberg. 1999a. A gas chromatography/electron capture/negative chemical ionization-high resolution mass spectrometry method for analysis of endogenous and exogenous N7-(2-hydroxyethyl)guanine in rodents and its potential for human biological monitoring, *Chem. Res. Toxicol.* 12(8): 722–729.

Wu, K.-Y., N. Scheller, A. Ranasinghe, P.B. Upton, V.E. Walker et J.A. Swenberg. 1999b. Molecular dosimetry of endogenous and ethylene oxide-induced N7-(2-hydroxyethyl)guanine formation in tissues of rodents, *Carcinogenesis* 20(9): 1787–1792.

Yager, J.W. et R.D. Benz. 1982. Sister chromatid exchanges induced in rabbit lymphocytes by ethylene oxide after inhalation exposure, *Environ. Mutagen.* 4: 121-134.

Yager, J.W., C.J. Hines et R.C. Spear. 1983. Exposure to ethylene oxide at work increases sister chromatid exchanges in human peripheral lymphocytes, *Science* 219: 1221-1223.

Zampollo, A., O. Zacchetti et G. Pisati. 1984. On ethylene oxide neurotoxicity: report of two cases of peripheral neuropathy, *Ital. J. Neurol. Sci.* 5: 59-62.

Zetzsch, C. 1985. Communication personnelle, présentée au Colloque Bunsen, Göttingen, Allemagne de l'Ouest [cité dans Atkinson, 1986].

ANNEXE A STRATÉGIES DE RECHERCHE UTILISÉES POUR RELEVER LES DONNÉES PERTINENTES

Évaluation sur l'environnement

On a trouvé les données utiles à l'évaluation de la toxicité de l'oxyde d'éthylène pour l'environnement, au sens de la LCPE 1999, dans des synthèses, des ouvrages de référence et des documents consultés en ligne entre janvier et mai 1996 dans les bases de données suivantes : Aqualine (1990-1996), ASFA (Aquatic Sciences et Fisheries Abstracts, Cambridge Scientific Abstracts; 1996), BIOSIS (Biosciences Information Services; 1990-1996), CAB (Office agricole du CAB-international; 1990-1996), CESARS (*Chemical Evaluation Search and Retrieval System*, ministère de l'Environnement de l'Ontario et département des Ressources naturelles du Michigan; 1996), Chemical Abstracts (Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio; 1990-1996), CHRIS (Chemical Hazard Release Information System; 1964-1985), Current Contents (Institute for Scientific Information; 1990-1992, 1996), ELIAS (Système automatisé intégré des bibliothèques de l'Environnement, Bibliothèque d'Environnement Canada; janvier 1996), Enviroline (*R.R. Bowker Publishing Co.*; novembre 1995-mai 1996), Environmental Abstracts (1975 - février 1996), Environmental Bibliography (*Environmental Studies Institute, International Academy at Santa Barbara*; 1990-1996), GEOREF (Geo Reference Information System, *American Geological Institute*; 1990-1996), HSDB (Banque de données sur les substances dangereuses, *U.S. National Library of Medicine*; 1990-1996), Life Sciences (Cambridge Scientific Abstracts; 1990-1996), NTIS (*National Technical Information Service*, département du Commerce des États-Unis; 1990-1996), Pollution Abstracts (Cambridge Scientific Abstracts, U.S. National Library of Medicine; 1990-1996), POLTOX (Cambridge Scientific Abstracts, *U.S. National Library of Medicine*; 1990-1995), RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, *U.S. National Institute for Occupational Safety and Health*; 1996), Toxline (*U.S. National Library of Medicine*; 1990-1996), TRI93 (Toxic Chemical Release Inventory, *U.S. Environmental Protection Agency*, Office of Toxic Substances; 1993), U.S. EPA-ASTER (Assessment Tools for the Evaluation of Risk, *U.S. Environmental Protection Agency*; jusqu'au 21 décembre 1994), WASTEINFO (Waste Management Information Bureau of the American Energy Agency; 1973-septembre 1995), Water Resources Abstracts (*U.S. Geological Survey*, département de l'Intérieur des États-Unis; 1990-1996). En vertu des pouvoirs conférés par l'article 16 de la LCPE, on a effectué une enquête auprès de l'industrie canadienne (Environnement Canada, 1997c). Les entreprises visées, dont l'activité commerciale mettait en jeu plus de 1 000 kg d'oxyde d'éthylène par année, ont été tenues de fournir de l'information sur les utilisations, les rejets, les concentrations dans l'environnement, les effets et les autres données qu'elles possédaient sur l'oxyde d'éthylène. On s'est servi de *Reveal Alert* pour être continuellement au diapason des publications scientifiques courantes concernant les effets potentiels de l'oxyde d'éthylène sur l'environnement. Les données obtenues après mai 1998 n'ont pas été prises en considération dans l'évaluation sauf lorsqu'il s'agissait de données critiques obtenues pendant les soixante jours de la période d'examen public du rapport (du 22 janvier au 22 mars, 2000).

Évaluation sur la santé humaine

Les données utiles à l'évaluation des risques éventuels de l'oxyde d'éthylène sur la santé humaine ont été trouvées grâce à l'évaluation des synthèses de l'*U.S. Agency for Toxic Substances* et *Disease Registry* (ATSDR, 1990), du Programme international sur la sécurité des substances chimiques de l'OMS (OMS, 1985) et du Centre international de recherche sur le cancer (IARC, 1994). Pour trouver des données toxicologiques pertinentes supplémentaires, on a effectué des recherches bibliographiques sur l'oxyde d'éthylène par le nom du composé et par son numéro CAS, dans les bases de données suivantes : CCRIS (Chemical Carcinogenesis Research Information System, *U.S. National Cancer Institute*), Dialog, EMIC (base de données de l'*Environmental Mutagen Information Center, Oak Ridge National Laboratory*) et EMICBACK (fichier de sauvegarde d'EMIC), ETICBACK (fichier de sauvegarde d'ETIC, base de données de l'*Environmental Teratology Information Center, U.S. Environmental Protection Agency* et *U.S. National Institute of Environmental Health Sciences*), GENETOX (Genetic Toxicology, *Office of Toxic Substances, U.S. Environmental Protection Agency*), HSDB, IRIS (Integrated Risk Information System, *U.S. Environmental Protection Agency*) et RTECS. On a effectué une recherche au moyen du nom de la substance, de son numéro CAS et de ses principaux synonymes dans les bases de données ToxlinePlus (1985-1999) et Toxline (avant 1985). On a fait une recherche au moyen de son numéro CAS dans la base de données Toxlit (1981-1999). On a effectué une recherche dans la base de données EMBASE, de 1981 à 1999, en utilisant le nom de la substance, son numéro CAS et ses principaux synonymes de même qu'un lien à l'information toxicologique. Outre les sources d'information susmentionnées, on a contacté, entre février et août 1996, de nombreux fonctionnaires provinciaux et fédéraux et de nombreux représentants de divers secteurs industriels pour obtenir des données utiles sur l'exposition ou les effets. Les données sur la santé humaine obtenues après janvier 1999 n'ont pas été prises en considération dans l'évaluation.